

MARS 2016

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

NUMÉRO SPÉCIAL



**Louvain
médical**

**13^e CONGRÈS UCL D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE
SAMEDI 19 MARS 2016**

ORGANISATEUR : D. MAITER

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET, G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †, M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET
Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET, D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
D. VANTHUYNE ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)
• Etudiants, jeunes promus, Maccs : 55€ TVAC
• Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



Sommaire

Mars 2016

13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie Samedi 19 mars 2016

SESSION DE DIABÉTOLOGIE ET NUTRITION

Recommandations dans le traitement des dyslipidémies chez les patients diabétiques: un choix raisonné ?

O.S. Descamps 107

Les marqueurs de l'équilibre glycémique : quel rapport coût-bénéfices ?

M. P. Hermans 122

Les sucres : impact sur notre santé métabolique

J.P. Thissen, V. Maindiaux 128

Des bactéries pour traiter le diabète de type 2 ?

P.D. Cani 135

GRANDE CONFÉRENCE D'ENDOCRINOLOGIE

Que faire devant une augmentation isolée de la concentration en parathormone (PTH) ?

J.-C. Souberbielle 139

SESSION DE PATHOLOGIE THYROÏDIENNE

Approche clinique dans la prise en charge du nodule thyroïdien

Ch. Daumerie 152

Sommaire

Mars 2016

13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie Samedi 19 mars 2016

Le rôle de l'échographie dans la prise en charge des nodules
thyroïdiens

La classification TI-RADS

D. Millon, E. Coche 160

Le rôle de la cytologie dans la prise en charge des nodules
thyroïdiens

A. Camboni 168

ARTICLES ORIGINAUX

Le dulaglutide (Trulicity®) est un nouvel analogue du GLP-1
à durée d'action prolongée dans le traitement du diabète de
type 2. Comment ? Avec quels résultats ?

M. Buysschaert..... 174

Prise en charge thérapeutique complexe d'un adénome
parathyroïdien ectopique : à propos d'un cas clinique et
revue de la littérature

Ch. Doalto, D. Maiter 182



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

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

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à communication-externe-saintluc@uclouvain.be

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

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

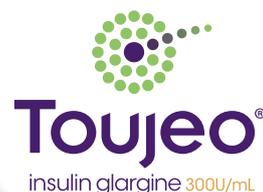
contrôler leur glycémie et de reprendre ensuite leur schéma d'administration habituel à une injection par jour. Les patients doivent être informés de ne pas s'injecter de dose double pour compenser la dose oubliée. **Phase d'initiation: Patients diabétiques de type 1 :** Toujeo doit être administré une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

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

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

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

NOUVEAU

**Toujeo®**
insulin glargine 300U/mL

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

Une nouvelle
génération
d'insuline glargine



SANOFI DIABÈTE 

désirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** très fréquent: hypoglycémie. **Affections du système immunitaire:** rare: réactions allergiques. **Affections du système nerveux:** très rare: dysgueusie. **Affections oculaires:** rare: altération de la vision et rétinopathie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** fréquent: lipohypertrophie; peu fréquent: lipatrophie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** très rare: myalgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** fréquent: réactions au site d'injection; rare: oedème. **Statut légal de délivrance:** médicament soumis à prescription médicale. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne. **Numéro d'autorisation de mise sur le marché:** EU/1/00/133/035 (5 stylos SoloStar®). **Date de mise à jour du texte:** 22/6/2015

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

▼ 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** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés; Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie. Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie. **Monothérapie et association** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques **Effets Indésirables**, **Populations particulières** **Patients insuffisants rénaux**). En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

	Prix public ⁶
30 x 10 mg	49,54 €
30 x 25 mg	49,54 €
100 x 10 mg	146,7€
100 x 25 mg	146,7€

Un **NOUVEL** inhibiteur du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2



Jardiance® (empagliflozine)

élimine le glucose de manière indépendante de l'insuline¹

- ✓ Diminution de l'HbA_{1c}
- ✓ Perte de poids*¹
- ✓ Diminution de la tension artérielle*¹
- ✓ 1x par jour en dose orale¹

100% remboursé en BI- et TRITHérapie ainsi qu'en combinaison avec insuline + 1 autre antidiabétique oral⁶

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		- Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* - Infection des voies urinaires*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)	
Affections vasculaires			Hypovolémie*
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions*	Dysurie

* Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : - Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance. - Site internet: www.afmpps.be / e-mail: adversedrugreactions@afmpps.be. Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles. Editeur responsable: SCS



Sponsors

13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie
Samedi 19 mars 2016



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:** 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. (½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). 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 d'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 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique 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 sulfamide hypoglycémiant 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. **Patients insuffisants rénaux:** 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 corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse): il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés; - diabète de type 1; - pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; - insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; - traitement par le miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE*:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiant, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et 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 un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez ces 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 posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. **Majoration de l'effet anticoagulant** (p.e. 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. **FÉCONDITÉ* - APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES*:** les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés. L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie: Comme pour les autres sulfamides 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 adrénérergiques 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. -Effet de classe: comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytémie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS:** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be; 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*:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES*:** UNI DIAMICRON 60mg 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. **PRÉSENTATIONS*:** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57-1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 05/2015. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 05/2015 *Pour une information complète se référer au RCP

RECOMMANDATIONS DANS LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES: UN CHOIX RAISONNÉ ?

O.S. Descamps

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 107-119

Chez les patients diabétiques, même devant un profil lipidique d'apparence banal, un traitement hypolipémiant médicamenteux est presque toujours indispensable. Ce traitement doit d'abord viser à atteindre la cible de cholestérol LDL (<70 mg/dL ou < 100 mg/dl selon les antécédents de maladie cardiaque ou rénale, l'âge ou la présence de facteurs de risque) via la prescription d'une statine avec ou sans ézétimibe. Après cela, il faut considérer la possibilité d'ajouter un fibraté ou un supplément d'acides gras omega-3 chez les patients dont les taux de triglycérides restent élevés en visant comme cible le taux de cholestérol non-HDL (<100 mg/dL ou < 130 mg/dl selon l'âge ou la présence de facteurs de risque).

LES MARQUEURS DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE : QUEL RAPPORT COÛT-BÉNÉFICES ?

M.P. Hermans

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 122-125

L'appréciation de la "santé diabétique" d'un individu est complexe, et inclut: (i) les valeurs contemporaines et séculaires d'HbA_{1c}; (ii) la survenue d'hypoglycémies; (iii) la durée passée dans la zone-cible du glucose; (iv) les antécédents éventuels d'acido-cétose; (v) les antécédents éventuels d'hypoglycémies sévères; (vi) la présence ou le risque de survenue de complications micro- et/ou macrovasculaires; (vii) les comorbidités cardiométaboliques associées (obésité; composantes du syndrome métabolique; troubles du comportement alimentaire); (viii) les problèmes psychologiques (anxiété/dépression); et (ix) les problématiques socioprofessionnelles liées à l'affection.

LES SUCRES : IMPACT SUR NOTRE SANTÉ MÉTABOLIQUE

J.P. Thissen, V. Maindix

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 128-134

Le rôle de la consommation de sucres, en particulier sous forme de sodas, dans le développement de l'obésité et de ses complications métaboliques et cardiovasculaires est de mieux en mieux établi. Les mécanismes impliqués sont probablement multiples, mais le contenu calorique, la charge glycémique et la consistance liquide semblent jouer un rôle plus important que le contenu en fructose. Les recommandations actuelles proposent de réduire les sucres ajoutés à 10% voire 5% de l'apport calorique quotidien. La substitution des sucres par des édulcorants pourrait être utile. À plus large échelle, l'éducation à un goût moins intensément sucré est capitale.

DES BACTÉRIES POUR TRAITER LE DIABÈTE DE TYPE 2 ?

P.D. Cani

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 135-138

L'obésité et le diabète de type 2 sont associés à une inflammation de bas grades. Parmi les nouveaux mécanismes, le lien avec les bactéries intestinales semblent de plus en plus convaincant. Ce microbiote intestinal jouerait un rôle clé dans le déclenchement de l'inflammation et de l'insulino-résistance via différents mécanismes comme par exemple la translocation de bactéries ou encore de composés bactériens avec le développement de l'endotoxémie métabolique. Certaines bactéries intestinales pourraient aussi contribuer de façon délétère ou au contraire bénéfique à l'amélioration de l'homéostasie glucidique. Parmi les candidats potentiels, le rôle d'*Akkermansia muciniphila* est actuellement investigué.

QUE FAIRE DEVANT UNE AUGMENTATION ISOLÉE DE LA CONCENTRATION EN PARATHORMONE (PTH) ?

J.C. Souberbielle

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 139-149

Une augmentation isolée de la concentration sérique de l'hormone parathyroïdienne (PTH), en l'absence d'anomalies conjointes de la calcémie et de la phosphatémie, est une constatation fréquente en pratique clinique. Elle reflète le plus souvent une situation d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS), mais peut être aussi causée par une hyperparathyroïdie primaire (HPTP) "normocalcémique".

APPROCHE CLINIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU NODULE THYROÏDIEN

Ch. Daumerie

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 152-157

Les nouvelles recommandations européennes et américaines concernant l'approche diagnostique du nodule thyroïdien ont considérablement amélioré la prise en charge de celui-ci. Malgré ces recommandations, celle-ci reste controversée et varie suivant les continents. La différence entre les USA et l'Europe se situe dans l'apport d'iode. C'est pourquoi la scintigraphie thyroïdienne est plus souvent prescrite en Europe (dont la plupart des pays sont encore modérément déficients en iode) qu'aux USA. Les nouvelles recommandations sont souvent appliquées différemment suivant la disponibilité et l'accès aux différents examens complémentaires, la performance des autres médecins, de leur expérience personnelle et de leurs habitudes. C'est la raison pour laquelle l'application pratique et institutionnelle ne colle pas toujours rigoureusement avec les recommandations.

LE RÔLE DE L'ÉCHOGRAPHIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES NODULES THYROÏDIENS

LA CLASSIFICATION TI-RADS

D. Millon, E. Coche

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 160-165

L'échographie est un examen clé dans la prise en charge diagnostique des nodules thyroïdiens, tant pour la caractérisation que pour le suivi. La classification TI-RADS a pour but de proposer un système standardisé d'analyse et de compte rendu afin d'homogénéiser les descriptions et conduites à tenir face à un nodule thyroïdien. Cette classification a pour but d'établir un score de malignité basé sur des critères échographiques précis (forme, contours, contenu). Elle comprend 6 scores permettant de manière simple et reproductible de préciser le risque de carcinome et la conduite à tenir qui en découle. Basée sur un examen échographique (opérateur-dépendant), elle présente avantages et limites.

LE RÔLE DE LA CYTOLOGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES NODULES THYROÏDIENS

A. Camboni

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 168-172

La cytologie joue un rôle primordial dans la prise en charge des nodules thyroïdiens. Il s'agit tantôt d'un outil véritablement diagnostique pour des lésions bénignes ou malignes, tantôt d'un outil de dépistage avec sélection des nodules justifiant une chirurgie. La cytologie en milieu liquide nous permet de compléter cette démarche par des examens complémentaires immunocytochimiques ou de biologie moléculaire. De plus, dans le cas de nodules avec atypies de signification indéterminée, de récentes études montreraient une contribution potentielle d'un séquençage de gènes tels que BRAF ou RAS pour l'évaluation du risque de malignité de ces nodules.

Rappelons néanmoins que seule une étroite collaboration avec les cliniciens et une corrélation avec les données clinico-radiologiques permettent un bon rendement de l'examen cytologique de la thyroïde.

LE DULAGLUTIDE (TRULICITY®) EST UN NOUVEL ANALOGUE DU GLP-1 À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2. COMMENT ? AVEC QUELS RÉSULTATS ?

M. Buysschaert

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 174-179

Les analogues du GLP-1 occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement du diabète de type 2, sachant leurs effets glycémiques et extraglycémiques. Le dulaglutide (Trulicity®) est un nouvel analogue à longue durée d'action à injecter une fois par semaine à la dose de 1.5 (ou 0.75) mg. L'objectif de l'article est de revoir les résultats, en particulier du programme AWARD, et de discuter la place de ce médicament dans l'algorithme thérapeutique moderne..

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE COMPLEXE D'UN ADÉNOME PARATHYROÏDIEN ECTOPIQUE : À PROPOS D'UN CAS CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Ch. Doalto, D. Maïter

Louvain Med 2016 ; 135 (3) Numéro spécial 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie : 182-187

L'hyperparathyroïdie primaire est une pathologie endocrinienne fréquente, s'expliquant dans la majorité des cas par la présence d'un adénome parathyroïdien, localisé dans la région cervicale. Nous rapportons le cas d'une patiente présentant une hyperparathyroïdie primaire récidivante due à un adénome parathyroïdien intra-médiastinal situé au voisinage du thymus. La localisation de l'adénome ainsi que sa prise en charge ont été laborieuses. C'est pourquoi nous avons revu les critères diagnostiques et l'approche thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire à la lumière de la littérature. Après de multiples interventions conduisant à la résection des quatre glandes parathyroïdes en position cervicale puis de l'adénome parathyroïdien ectopique, la patiente a développé une hypocalcémie post-opératoire difficile à contrôler.

▼ 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.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Praluent 75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli - Praluent 150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 75 mg/ml, solution injectable : Chaque stylo pré-rempli à usage unique contient 75 mg d'alirocumab dans 1 ml de solution. 150 mg/ml, solution injectable : Chaque stylo pré-rempli à usage unique contient 150 mg d'alirocumab dans 1 ml de solution. Alirocumab est un anticorps monoclonal humain de type Immunoglobuline G1 (IgG1) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable (injection) en stylo pré-rempli/en seringue pré-remplie. Solution limpide, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie : Avant de débuter un traitement par Praluent, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte doit être éliminée (par ex. syndrome néphrotique, hypothyroïdie). La dose initiale habituelle de Praluent est de 75 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-C (> 60 %) peuvent commencer le traitement à la dose de 150 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. La dose de Praluent peut être ajustée individuellement en fonction des caractéristiques du patient telles que son taux de LDL-C avant traitement, son objectif thérapeutique et sa réponse au traitement. Les paramètres lipidiques peuvent être évalués 4 semaines après l'instauration ou l'ajustement posologique du traitement, lorsque l'état d'équilibre du taux de LDL-C est généralement atteint, la posologie pouvant alors être ajustée en fonction des résultats (augmentation ou diminution de la dose le cas échéant). Les patients doivent être traités à la dose minimale nécessaire pour obtenir la réduction souhaitée de LDL-C. En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible. Les injections suivantes auront lieu aux dates initialement prévues. Populations particulières : **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Praluent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. **Poids corporel** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids des patients. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée. Praluent est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Praluent ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées. Praluent ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection. Après une formation sur la bonne technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de santé, le patient peut s'injecter lui-même Praluent ou un soignant ou un accompagnant peut le lui administrer. **Précautions à prendre avant la manipulation** : Praluent doit être amené à température ambiante avant l'utilisation puis être utilisé dès que possible. Chaque stylo pré-rempli est à usage unique exclusivement. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDESIRABLES** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par Praluent étaient des réactions locales au site d'injection. Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant le programme de phase 3. Tableau résumé des effets indésirables : Les effets indésirables sont présentés selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : Très fréquent

Price not yet available



Praluent® alirocumab



Usual
starting
dose



Praluent®
75 mg



Praluent®
150 mg

THE ONLY PCSK9 INHIBITOR WITH 2 STARTING DOSES
THAT DEMONSTRATED DIFFERENT LEVELS OF LDL-C LOWERING

(≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/10, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/100, < 1/100) ; rare (≥ 1/1000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par l'alirocumab dans les études contrôlées poolées. **Affections du système immunitaire** : Rare : hypersensibilité, vasculite d'hypersensibilité. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : symptômes des voies aériennes supérieures*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : prurit. Rare : urticaire, eczéma nummulaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : réactions au site d'injection**. * incluant principalement douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements. ** incluant érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité. Description de certains effets indésirables : **Réactions locales au site d'injection** : Des réactions locales au site d'injection, notamment érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité ont été rapportées chez 6,1 % des patients traités par l'alirocumab versus 4,1 % dans le groupe contrôle (recevant des injections de placebo). La plupart des réactions au site d'injection étaient transitoires et de faible intensité. Les taux d'arrêt de traitement dû à des réactions locales au site d'injection étaient comparables entre les deux groupes (0,2 % dans le groupe alirocumab versus 0,3 % dans le groupe contrôle). **Réactions allergiques générales** : Des réactions allergiques générales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe alirocumab (8,1 % des patients) que dans le groupe contrôle (7,0 % des patients) principalement en raison d'une différence dans l'incidence du prurit. Les cas de prurit observés étaient généralement légers et transitoires. De plus, des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, l'eczéma nummulaire, l'urticaire et la vasculite d'hypersensibilité ont été rapportées dans les études cliniques contrôlées. (Voir rubrique 4.4) Populations particulières : **Personnes âgées** : Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées dans ce groupe d'âge. Dans les études contrôlées, 1 158 patients (34,7 %) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 65 ans, et 241 patients (7,2 %) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence significative quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation de l'âge. Valeurs de LDL-C < 0,25 g/L (0,65 mmol/L) : Dans les études contrôlées poolées, 796 des 3 340 patients (23,8 %) traités par Praluent ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 0,25 g/L, dont 288 patients (8,6 %) présentant deux valeurs consécutives < 0,15 g/L (0,39 mmol/L). Cela s'est produit principalement lorsque les patients ont commencé et poursuivi le traitement à la dose de 150 mg de Praluent toutes les 2 semaines indépendamment de la valeur de LDL-C à l'initiation et de la réponse au traitement. Aucun effet indésirable n'a été identifié comme étant lié à ces valeurs de LDL-C. **Immunogénicité / Anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibodies (ADA))** : Dans les études de phase 3, 4,8 % des patients traités par l'alirocumab ont présenté des anticorps anti-alirocumab au cours du traitement versus 0,6 % dans le groupe contrôle (placebo ou ézetimibe). La majorité de ces patients ont présenté des taux faibles et transitoires d'anticorps anti-alirocumab, sans activité neutralisante. Chez les patients ayant présenté des anticorps anti-alirocumab, aucune différence sur l'efficacité, la sécurité et la durée d'exposition à l'alirocumab n'a été observée, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'anticorps anti-alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection. Seul 1,2 % des patients ont présenté des anticorps neutralisants, tous ces patients étaient dans le groupe alirocumab. La plupart de ces patients n'ont eu qu'un seul échantillon neutralisant positif. Seuls 10 patients (0,3 %) ont présenté deux échantillons neutralisants positifs ou plus. Les données ne suggèrent aucune corrélation entre la présence d'anticorps neutralisants et l'efficacité sur la baisse du taux de LDL-C ou la sécurité. Les données d'immunogénicité sont fortement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du test visant à objectiver la présence d'anticorps anti-alirocumab. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be/ / e-mail: adversedugreactions@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> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie - F - 75008 Paris - France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/15/1031/002-EU/1/15/1031/031-003-EU/1/15/1031/008-EU/1/15/1031/009 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION** : 23 septembre 2015. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : septembre 2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Pour des renseignements supplémentaires : Sanofi Belgium - Leonardo Da Vinci laan 19 - 1831 Diegem - 02/710 54 00

Sanofi and Regeneron are collaborating in a global development program and commercialization for Praluent®

SANOFI

Sanofi Belgium BL.AU.15.10.03

daflon[®] 500

MICRONISÉ

Prix public (= à charge du patient)

120 comprimés : 35,98 €

90 comprimés : 30,72 €

60 comprimés : 22,75 €

30 comprimés : 14,23 €

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE DE RÉFÉRENCE¹ POUR UN TRAITEMENT EFFICACE



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé **2. 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 rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **4. DONNEES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** 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. **4.2 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. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le traitement par phlébotrope ne doit pas être poursuivi pendant plus de trois mois sans ré-évaluation de la symptomatologie. 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. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant et compte tenu de l'importante expérience acquise sur le produit depuis sa commercialisation, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** **Grossesse :** Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant le premier trimestre de grossesse. **Allaitement :** On ne sait pas si la fraction flavonoïque purifiée micronisée / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. Daflon 500mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. **Fertilité :** Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucun effet n'a été rapporté avec Daflon 500 mg. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de vertiges, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. **4.8 Effets indésirables** **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). **Tableau des effets indésirables** 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 pouvant 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 : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

via le système national de déclaration : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C 05 CA 53 **En pharmacologie :** 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. **En pharmacologie clinique :** Des études contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique de ce médicament. **Relation dose/effet :** L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. **Activité veinotonique :** Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. **Activité microcirculatoire :** Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique :** Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, - la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou létal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** **6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycérol, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières sur l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014

Date d'approbation de l'information médicale : 06/03/2015

RECOMMANDATIONS DANS LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES: UN CHOIX RAISONNÉ ?

O.S. Descamps

Chez les patients diabétiques, même devant un profil lipidique d'apparence banal, un traitement hypolipémiant médicamenteux est presque toujours indispensable. Ce traitement doit d'abord viser à atteindre la cible de cholestérol LDL (<70 mg/dL ou < 100 mg/dl selon les antécédents de maladie cardiaque ou rénale, l'âge ou la présence de facteurs de risque) via la prescription d'une statine avec ou sans ézetimibe. Après cela, il faut considérer la possibilité d'ajouter un fibraté ou un supplément d'acides gras omega-3 chez les patients dont les taux de triglycérides restent élevés en visant comme cible le taux de cholestérol non-HDL (<100 mg/dL ou < 130 mg/dl selon l'âge ou la présence de facteurs de risque).

Alors que l'hyperglycémie augmente le risque de complications micro-vasculaires, la dyslipidémie est une cause majeure de complications macro-vasculaires chez les patients avec un diabète de type 2 (1). Ainsi donc, en plus d'un contrôle optimal de l'hyperglycémie et de l'hypertension, un traitement intensif du profil lipidique est recommandé (2). Cet article passe en revue le profil lipidique et le risque cardiovasculaire ainsi que les moyens de les corriger.

UN PROFIL LIPIDIQUE SOUVENT PEU ÉLOQUENT

Le diabète de Type 2 n'est pas souvent associé à un taux élevé de cholestérol total ou de cholestérol LDL (C-LDL). Par contre (Tableau 1), il s'associe souvent à un taux élevé de triglycérides et d'un taux bas de cholestérol HDL (C-HDL) (3, 4).

Recommendations for management of dyslipidemia in diabetic patients: a well-reasoned choice?

In diabetic patients, lipid-lowering drug therapy is almost always necessary, even when the lipid profile is seemingly unremarkable. This treatment is primarily aimed at reaching the target LDL cholesterol level (<70 mg/dL or <100 mg/dL, depending on prior cardiac or renal diseases, age, or concomitant risk factors) by prescribing a statin, with or without ezetimibe. Thereafter, adding a fibrate or including omega-3 fatty acid supplementation should be considered in patients whose triglyceride levels remain high, so as to target non-HDL cholesterol (<100 mg/dL or <130 mg/dL, depending on age or concomitant risk factors).

KEYWORDS

Cholesterol, cardiovascular disease, cardiovascular prevention, guidelines, statin, ezetimibe, diabetes, adherence

Tableau 1. Profil lipidique habituel chez le patient diabétique de type 2

	Par rapport au reste de la population	Signification
Cholestérol total	Normal à augmenté	Voir absolument les autres fractions lipidiques
Cholestérol LDL	Souvent « moyen » (ou seulement légèrement plus élevé chez les femmes)	Mais présence de LDL petites et denses !
Cholestérol HDL	Parfois abaissé (- 9% chez les hommes et - 23% chez les femmes)	Le profil « TG élevé/ HDL bas » signe une « Dyslipidémie athérogène »
Triglycérides	Parfois augmenté (+ 50%)	

Données des 3713 patients nouvellement diagnostiqués pour un diabète dans l'étude UKPDS et leur signification clinique

MOTS-CLÉS ► Cholestérol, maladie cardiovasculaire, prévention cardiovasculaire, recommandations, statine, ezetimibe, diabète, adhérence

Ce profil « TG élevé/HDL bas » (appelé aussi « dyslipidémie athérogène ») signe aussi la présence au sein des lipoprotéines LDL, de particules plus petites et plus denses (non mesurables par un laboratoire de routine), facilement oxydables et donc hautement athérogènes.

UN RISQUE CARDIOVASCULAIRE SOUVENT TRÈS ÉLEVÉ

Les maladies cardiovasculaires représentent 80 % des causes de mortalité chez nos patients diabétiques de type 2. Le taux de mortalité coronarienne par an est estimé à 5.4% contre 1.6% chez les patients non diabétiques. Un patient diabétique est en terme de risque de maladie coronarienne, équivalent à un patient coronarien (5, 6). La présence d'un diabète augmente le risque coronarien (premier évènement ou récurrence) d'un facteur 2 à 3 (7, 8). Ce pronostic sévère s'observe même chez des patients dont le suivi est scrupuleux comme ceux qui participent à des études cliniques (Tableau 2) avec un taux annuel de complications

CV de 1,5-5% en prévention primaire (études PREDIMED (9), CARDS (10) et HPS (11)), et de 5-8% en prévention secondaire (HPS (11), ACCORD (12, 13) et IMPROVE IT (14, 15, 6)). En prévention primaire, le risque augmente en fonction de la présence d'autres facteurs de risque tels que l'âge, la tension artérielle, le taux de C-HDL et de triglycérides. Par exemple dans l'étude ACCORD (10, 11), la présence d'une dyslipidémie athérogène (TG >200 mg/dL et C-HDL <35 mg/dl ; 17% des patients de la cohorte) s'accompagnait d'un excès de 70 % d'accidents CV (décès cardio-vasculaire, infarctus, attaque cérébrale) comparé aux autres participants (17,3 % versus 10,2%), soit un risque comparable à la présence d'un antécédent CV (17,3 % contre 18,1 %).

Cette association entre diabète et maladie coronarienne est curieusement plus importante chez la femme que chez l'homme comme si le diabète atténuait l'avantage qu'ont les femmes en terme de risque cardiovasculaire (17).

Tableau 2. Quelques études intéressantes pour illustrer le risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2 et les bénéfices cardiovasculaires de diverses interventions sur le profil lipidique

Etudes	Conditions des patients	Bras de traitement	Durée (Nomb.)(% diabete)	Taux d'évènements ** Chez les patients diabétiques (D) ou non (ND)		Réduction relative
				Groupe placebo	Groupe intervention	
PREDIMED	Haut risque CV (mais sans maladie CV)	<ul style="list-style-type: none"> Régime méditerranéen Pas de régime 	4,8 ans (7447) (29% diabète)	D : 5,8% ND : 3,2%	D : 5,0% ND : 2,3%	29% 33%
HPS	MCV ou diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Simva 40 Placebo (P) 	5 ans 20536 (29% diabète)	D : 25,1% ND : 25,2%	D : 20,2% ND : 19,6%	-22% NP
CARDS	Pas de MCV C-LDL <160 mg/dl et TG <600 mg/dL ET 1 FR*	<ul style="list-style-type: none"> Atorva 10 Placebo (P) 	4,7 ans (2838) (100% diabète)	D : 9%	D : 5,7%	37% (p<000,1)
ACCORD	MCV (40-79 ans) ou ≥ 2 FR (55-79) LDL : 80-160 mg/dL, HDL <50(H) 55 (F)	<ul style="list-style-type: none"> Simva + P Simva + fenofibrate 160 mg 	4,7 ans (5518) (100% diabète)	D : 11,3%	D : 10,5	8% (NS)
IMPROVE IT (27% diabète)	Post SCA Age ≥ 50 and et ≥ 1 CHS et C-LDL 50-125 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> Simva + P Simva + ézetimibe 10 mg 	6,7 ans (18144)	ND : 30,8% D : 45,5%	ND : 30,2% D : 40,0%	NP NP

MCV : maladie cardiovasculaire ; SCA : syndrome coronaire aigu ; CHS : signe de haut risque de récurrence (changement ST, troponine, diabète, antécédent d'infarctus, de maladie artérielle périphérique ou cérébrovasculaire, ou de CABG, maladie multi-vaisseaux. FR* (dans CARDS) : rétinopathie, albuminurie, tabagisme actif ou hypertension ; NP : non publié ; NS : statistiquement non significatif.

** Les critères d'évaluation sont légèrement différents (ce qui explique les différents ordres de grandeur) : PREDIMED (IM, AVC, décès cardiovasculaire) ; HPS (évènements coronaires majeurs, AVC, revascularisation) ; CARDS (IM incluant infarctus silencieux, angor instable, décès coronarien, arrêt cardiaque ressuscité et revascularisation coronaire et AVC fatal ou nonfatal) ; ACCORD (IM et AVC non fataux ou décès) ; IMPROVE IT (décès, IM, admission pour angor instable; revascularisation coronaire, AVC).

UN RISQUE CARDIOVASCULAIRE QUI PEUT ÊTRE RÉDUIT

EBM des traitements diététiques

L'étude PREDIMED (18) enrôlant 7447 participants à haut risque cardiovasculaire, mais sans maladie cardiovasculaire (dont 2425 étaient diabétiques) a démontré que deux types de régime méditerranéen (enrichis soit d'une litre d'huile d'olive par semaine, soit de 30 gr de noix ou amandes ou noisettes par jour) résultaient après 4,8 ans de suivi en une réduction de 30 % des événements cardiovasculaires, même s'ils ne montraient pas de changements très significatifs du profil lipidique (Tableau 2).

Par contre, on a été déçu des résultats de l'étude « ORIGIN » (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) (19), qui n'a pas montré de bénéfice de suppléments d'acides gras oméga-3 (Omacor) par rapport au placebo sur les décès CV chez des patients diabétiques. Déception qui confirme celle des dernières méta-analyses et d'autres études négatives dans d'autres populations : prévention secondaire dans ALPHA OMEGA (20), prévention primaire dans la *Risk and Prevention Study* (21), prévention de récurrence de fibrillation auriculaire dans OPERA et FORWARD. Cette absence de reproduction de bénéfices démontrés plus tôt dans l'étude GISSI (avant 1996) est sans doute liée à l'annihilation de l'effet bénéfique des oméga-3 par la prescription simultanée de statine qui s'est généralisée depuis.

Il est possible que des doses plus élevées (2-3 gr. plutôt que moins de 1 gr.), capables de réduire plus encore les taux de triglycérides, se révèlent plus efficaces.

EBM des traitements médicamenteux hypolipémiants

Diverses études (Tableaux 2 et 3) justifient les recommandations actuelles d'utiliser les statines comme traitement de première ligne et d'y combiner l'ézétimibe pour réduire plus intensément le C-LDL et/ou un fibraté en présence de « dyslipidémie athérogène ».

L'efficacité des statines en terme de prévention cardiovasculaire dans le diabète a été démontrée dans 3 études (CARDS, ASPEN, 4D) s'adressant spécifiquement aux patients diabétiques, mais aussi dans la méta-analyse « CTT » incluant d'autres études dans lesquels une fraction des participants souffraient de diabète (4S, HPS, WOSCOP,...) : la méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) (22) qui inclut les données de 18,686 diabétiques, a estimé **qu'une baisse de 40 mg/dl de C-LDL est associée à une diminution d'environ 20%** (semblables à la population non diabétique) des événements cardiovasculaires (-23% d'événements coronariens ; -17% d'accidents vasculaires cérébraux ; -20% de mortalité cardiaque), ainsi qu'une diminution de 10% de la mortalité totale sans augmentation de la mortalité non CV incluant les cancers.

Tableau 3. Efficacité de différents traitements sur le profil lipidique et la prévention cardiovasculaire

Etudes	C-LDL	HDL-C	TG	Non HDL-C	Réduction du risque cardiovasculaire
Statines (1)	↓↓↓	↑	↓↓	↓↓↓↓↓	Équation „- 20% pour chaque réduction de 40 mg/dl de C-LDL“ (nombreuses études ; méta-analyses CTT)
Ezetimibe (2)	↓↓	-	↓	↓↓↓	Même équation que les statines (Etude IMPROVE IT)
Fibrates (3)	↓	(↑)	↓↓↓	↓↓↓	-31% si TG élevé & HDL bas (Etude ACCORD)
Acide nicotinique (niacine)	↓↓	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	Pas de bénéfice démontré (Etude HPS-2 THRIVE et AIM-High)

1. La puissance des statines en terme de réduction du C-LDL varie de 30 à 50% selon le classement croissant (ils sont indiqués à partir de leur dose minimale disponible en pharmacie) : pravastatine 20 mg (Pravastine®, ou générique), fluvastatine (LESCOL®) 40 mg, simvastatine 20 mg (Zocor® ou générique), atorvastatine 10 mg (Lipitor®, Totalip®, ou générique), rosuvastatine 10 mg (Crestor®). Chaque doublement de la dose s'accompagne d'une réduction supplémentaire de 5%.

2. Ezetrol® ou disponible aussi en combinaison avec la simvastatine (Inegy®) ou avec l'atorvastatine (Atozet®)

3. Sous forme de LIPANTHYL®, FENOGAL® ou fénofibrate générique. L'augmentation du taux de C-HDL par le fibraté est souvent peu importante dans le diabète.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Janumet 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés, Janumet 50 mg/1000 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE QUANTITATIVE** 50/850 mg: Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine. 50/1000 mg: Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé), 50/850 mg; comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose portant l'inscription « 515 » sur une face, 50/1000 mg; comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rouge portant l'inscription « 577 » sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Janumet est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique; - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine. - en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxydases gamma (PPARγ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPARγ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - en association à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La posologie du traitement antihyperglycémiant par Janumet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine. **Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée** Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit être: sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient. **Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution)** Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Janumet doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient. **Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées** La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Janumet est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). **Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPARγ aux doses maximales tolérées** La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. **Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée** La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Janumet est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). Pour permettre les différentes posologies de metformine, Janumet est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine. Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire qui leur a été recommandé, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. **Populations particulières Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min). Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4). **Insuffisance hépatique** Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2). **Sujets âgés** La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Janumet doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Il convient d'être prudent chez les patients âgés de plus de 75 ans; en effet, les données relatives à la sécurité d'emploi de la sitagliptine sont limitées chez ces patients. **Population pédiatrique** Janumet chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Janumet doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. **4.3 Contre-indications** Janumet est contre-indiqué chez les patients avec: - hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8); - acidocétose diabétique, précoma diabétique; - insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubrique 4.4); - affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que: 1. déshydratation, 2. infection grave, 3. choc, 4. administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4); - maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que: 1. insuffisance cardiaque ou respiratoire, 2. infarctus du myocarde récent, 3. choc; - insuffisance hépatique; - intoxication éthylique aiguë, alcoolisme; - allaitement. **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Janumet comprimés, mais la bioéquivalence de Janumet avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hy-

poglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %). **Sitagliptine et metformine Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau** Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (Tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥1/10); 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). **Tableau 1. Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques avec la sitagliptine et la metformine seules versus placebo et depuis la commercialisation - affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques* (Fréquence indéterminée), - **troubles du métabolisme et de la nutrition:** hypoglycémie† (fréquent), - **affections du système nerveux:** somnolence (peu fréquent), - **affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - **affections gastro-intestinales:** diarrhée (peu fréquent), nausées (fréquent), flatulence (fréquent), constipation (peu fréquent), douleur abdominale haute (peu fréquent), vomissements (fréquent), pancréatite aiguë*, † (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale*, † (Fréquence indéterminée), - **affections de la peau et des tissus sous-cutanés:** angio-oedème*, † (Fréquence indéterminée), éruption cutanée*, † (Fréquence indéterminée), urticaire*, † (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée*, † (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*, † (Fréquence indéterminée), - **affections musculo-squelettiques et systémiques:** arthralgie* (Fréquence indéterminée), myalgie* (Fréquence indéterminée), douleur des extrémités* (Fréquence indéterminée), douleur dorsale* (Fréquence indéterminée), - **affections du rein et des voies urinaires:** altération de la fonction rénale* (Fréquence indéterminée), insuffisance rénale aiguë* (Fréquence indéterminée), * Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation. † Voir rubrique 4.4. **Description des effets indésirables sélectionnés** Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en co-administration avec d'autres médicaments anti-diabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec la pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline). **Sitagliptine** Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, versus placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements. Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de

JANUMET 50/850 mg et 50/1000 mg

56 comp. = 51,81 €
196 comp. = 143,63 €



FORTE DIMINUTION D'HbA_{1c}
Sitagliptine + metformine comparable à SU*
+ metformine

POIDS STABLE ET FAIBLE RISQUE D'HYPOLYCEMIE^{2,3}
vs SU* + metformine

L'illustration est une interprétation artistique. Non représentatif des effets cliniques.

1. Nauck et al. for the sitagliptin study 024 group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9:194-205. 2. Krobot et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA_{1c} value. *Current Medical Research & Opinion* 2012;28(8):1281-1287. 3. Seck et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010;64(5):562-576. *SU = sulphonylurea

MSD MSD Belgium SPRL - Clos du Lynx 5 - 1200 Bruxelles



0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle). **Metformine** Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent); acidose lactique, les troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (anémie mégaloblastique, par exemple). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: en Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. EUROSTATION II. Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. (Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be), au Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd, Herford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Janumet 50/850 mg EU/1/08/455/001 EU/1/08/455/002 EU/1/08/455/003 EU/1/08/455/004 EU/1/08/455/005 EU/1/08/455/006 EU/1/08/455/007 EU/1/08/455/015 EU/1/08/455/017 EU/1/08/455/019 EU/1/08/455/020 50/1000mg EU/1/08/455/008 EU/1/08/455/009 EU/1/08/455/010 EU/1/08/455/011 EU/1/08/455/012 EU/1/08/455/013 EU/1/08/455/014 EU/1/08/455/016 EU/1/08/455/018 EU/1/08/455/021 EU/1/08/455/022 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 16 juillet 2008 Date de dernier renouvellement: 13 mars 2013 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2015 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **Mode de délivrance** sur prescription médicale.

Contour®
diabetes solutions

La précision paie.

La nouvelle norme ISO 15197:2013¹ exige une plus grande précision des lecteurs de glycémie, et ceci également en cas d'autosurveillance glycémique. Les lecteurs de glycémie de la gamme CONTOUR® NEXT assurent des performances de mesure exceptionnelles allant au-delà des exigences minimales de cette norme².

A quel point votre lecteur de glycémie est-il précis ?



Soyez convaincu, aujourd'hui encore, de la nouvelle dimension de précision de mesure.

☎ 0800 97 212 🏠 www.ascensidiabetescare.be

LMR-ADC-BE-201611-G-FR

 **ASCENSIA**
Diabetes Care

1. ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: International Organisation for Standardization, 2013.
2. Harrison, Brown, Warchal-Widham et al. Accuracy Evaluation of a New Platform of Blood Glucose Monitoring systems with the CONTOUR NEXT test strip. Bayer sponsored poster, presented at the 6th international conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD), 27 February - 2 March 2013 Paris, France



A utiliser avec

**Contour®
next**

Bandelettes réactives

Suite à plusieurs essais cliniques récents, on en sait plus sur l'intérêt clinique de combiner aux statines d'autres médicaments hypolipémiants comme les fibrates et l'ézétimibe. Dans l'étude **ACCORD** (12,13) chez des patients diabétiques, la combinaison d'un fibrate avec une statine (simvastatine) semblait (analyse de sous-groupes) apporter un bénéfice significatif (-31%) chez les patients diabétiques ayant une dyslipidémie athérogène (TG élevé / C-HDL bas) (12, 13) mais pas chez les patients sans cette dyslipidémie. La prise de fibrate réduisait aussi la progression des rétinopathies et le risque d'amputation (13). Dans l'étude **IMPROVE-IT** (14, 15) débutée juste après un épisode coronarien aigu, la combinaison d'ézétimibe (EZETROL®) avec la simvastatine montrait un bénéfice significatif cardio-vasculaire en parfaite cohérence avec la relation « **-40 mg/dl C-LDL = -20% risque CV** » de la méta-analyse du CTT (voir ci-dessus) : la baisse de 16 mg/dl s'accompagnait d'une réduction de 6,4% (en « intention-to-treat ») du risque. Dans les analyses de sous-groupes, le bénéfice apparaît même le plus important chez les patients diabétiques. Par contre, dans l'étude **HPS2-THRIVE** (23), une préparation d'acide nicotinique (ou niacine) et de laropirant (agent qui prévient les bouffées de chaleur causées par l'acide nicotinique

(24)) en combinaison avec la simvastatine n'a pas montré de bénéfice chez des patients en prévention secondaire (une bonne partie étaient diabétiques) et s'associait même à de nombreux effets secondaires sévères tels qu'infection et hémorragie (on ignore qui du laropirant ou de l'acide nicotinique est en cause). De tels résultats ont contribué à remettre en question l'emploi de ce traitement en prévention cardiovasculaire.

EN PRATIQUE

La stratégie de traitement en prévention cardiovasculaire commence, comme pour la population, par **estimer le risque** afin de déterminer au préalable les **cibles lipidiques** à atteindre, ce qui va permettre de prescrire le **traitement médicamenteux le plus approprié** (en plus du traitement diététique).

Évaluer le risque cardiovasculaire (Figure 1)

Comme pour la population générale, la présence d'antécédent personnel de maladie cardiovasculaire (cardiaque,

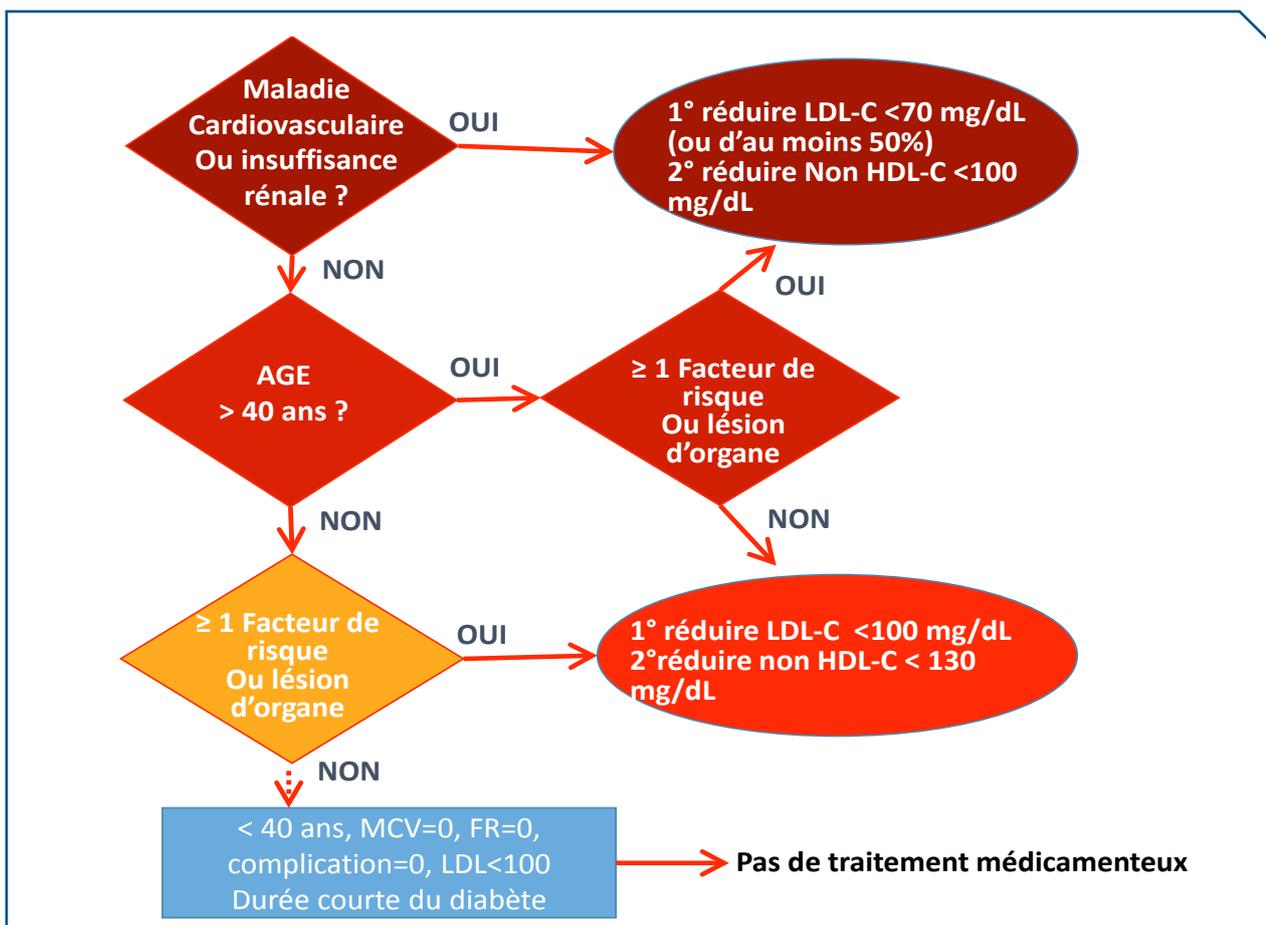


Figure 1. Définition des niveaux de risque cardiovasculaire et de des cibles lipidiques chez les patients diabétiques de type 2

FR = facteurs de risque : antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce (<50 ans chez homme ou <60 ans chez la femme), tabagisme actif, hypertension, C-HDL bas (< 40 mg/dl chez l'homme, <50 mg/dL chez la femme), triglycérides > 150 mg/dL, insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire entre 30 et 59 mL/min/1.73 m²),

Les « lésions d'organe » peuvent être une microalbuminurie (30-300 mg/24H), une rétinopathie ou une polyneuropathie ; elles signent la durée du diabète.

L'insuffisance rénale sévère est définie par une filtration glomérulaire ≤ 30 mL/min/1.73 m².

cérébro-vasculaire, ...) ou l'existence d'une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire ≤ 30 mL/min/1.73 m²) signent **un risque cardiovasculaire très élevé** (25, 26).

En prévention primaire, tout patient diabétique de plus de 40 ans, ayant au moins un facteur de risque incontrôlable (tabagisme, hypertension, C-HDL bas, triglycérides élevés, antécédent familial prématuré, ...), ou portant déjà un marqueur d'atteinte des organes (comme, par exemple, la présence d'une microalbuminurie de 30 à 300 mg/24H), doit être aussi considéré comme un patient dont le **risque cardiovasculaire est très élevé**. En fait, parmi les patients diabétiques, ceux-ci constituent la majorité.

À l'autre extrême, une minorité de patients plus jeunes (moins de 40 ans), dont le diabète est d'apparition récente et qui n'ont aucun autre facteur de risque (pas d'hypertension, pas de tabagisme, pas d'obésité, ...), seront considérés comme des patients à risque modéré. Entre les deux, il y a encore un groupe de patients considérés à « risque cardiovasculaire élevé ».

En principe donc, pas besoin de calculer le risque sur la charte SCORE (27), puisqu'il suffit de déterminer le risque sur base des quelques éléments cités ci-dessus. Toutefois, il peut être intéressant d'essayer de quantifier ce risque, par exemple en utilisant la même table SCORE belge que pour les patients non diabétiques en prévention primaire, mais en multipliant par 5 (pour les femmes) ou par 3 (pour les hommes) le pourcentage de risque estimé (Figure 2).

Établir des cibles lipidiques (Figure 1)

Même si le profil lipidique typique du diabète consiste en taux élevés de triglycérides et de taux bas de C-HDL avec un taux moyen de C-LDL similaire à la population générale, les études d'intervention ont bien montré le bénéfice cardiovasculaire très important de réduire le C-LDL. Ainsi pour réduire le risque CV chez les patients diabétiques de type 2, la première étape est de réduire le « **cholestérol LDL [C-LDL]** » (26). Toutefois, en plus du taux de C-LDL, il est nécessaire de corriger les autres composants lipidiques qui sont résumés dans une nouvelle notion

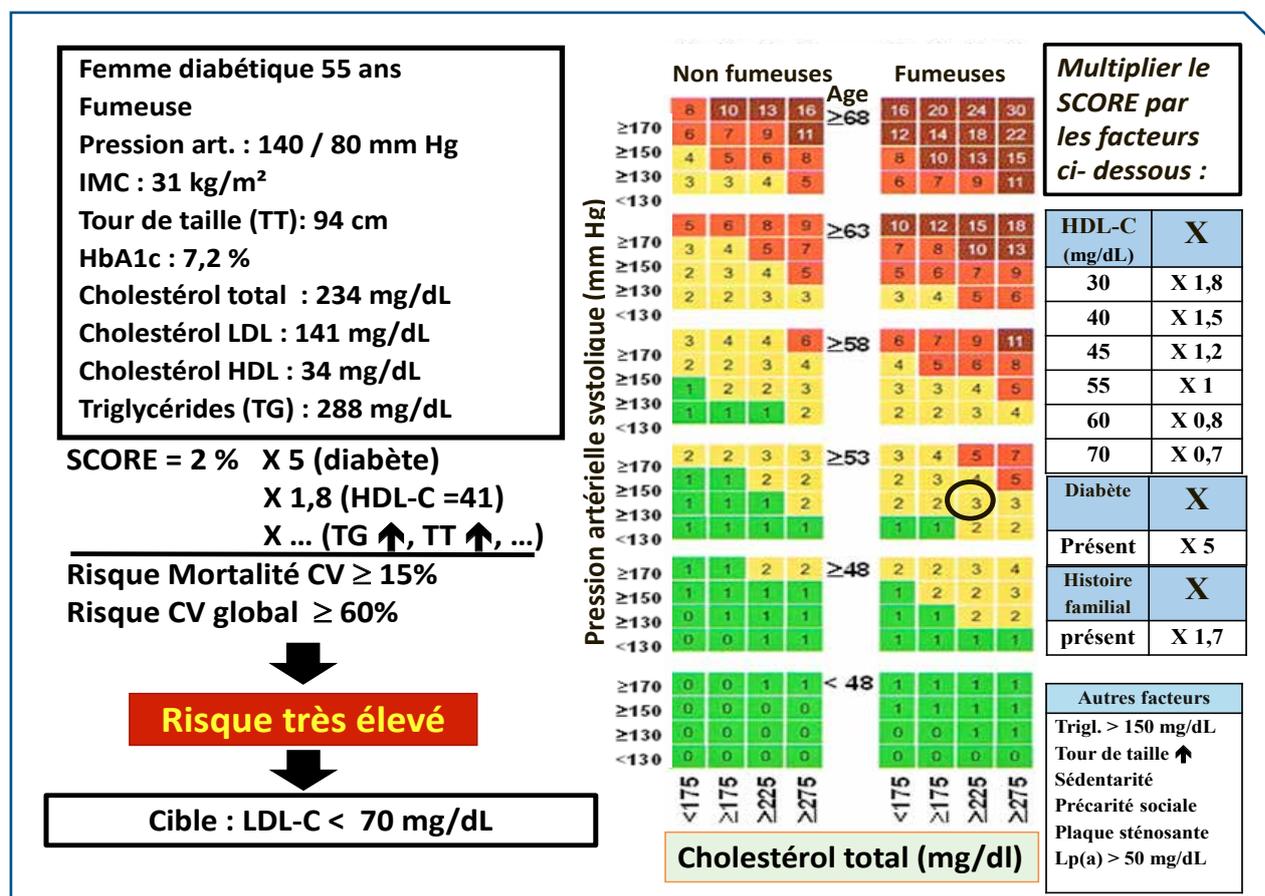


Figure 2. Se faire une idée plus précise du risque cardiovasculaire chez un patient diabétique en prévention primaire (non coronarien ou insuffisant rénal sévère).

Même si le diabète conditionne souvent un risque d'emblée « très élevé », il peut être intéressant, en pratique, de mieux préciser la valeur de ce risque selon les étapes suivantes :

1. Calculer le risque de mortalité CV à 10 ans en utilisant la table belge SCORE à partir des paramètres sexe, âge, tabagisme, cholestérol (mg/dL), tension artérielle systolique (mm Hg).
2. Multiplier ce risque de mortalité CV à 10 ans par un facteur multiplicatif selon le taux de C-HDL. Ici les coefficients multiplicateurs sont indiqués uniquement pour la femme. Se reporter à une publication précédente pour ceux de l'homme (Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le C-HDL, une mise à jour. Louvain Med 2013; 132 (7): 1-4).
3. Etant donné le diabète, multiplier encore ce risque de mortalité CV à 10 ans par 3 si le patient est un homme ou par 5 si c'est une femme.
4. Pour connaître le risque cardiovasculaire total (fatal et non fatal, encore multiplier par 4 si c'est une femme et par 3 si c'est un homme).

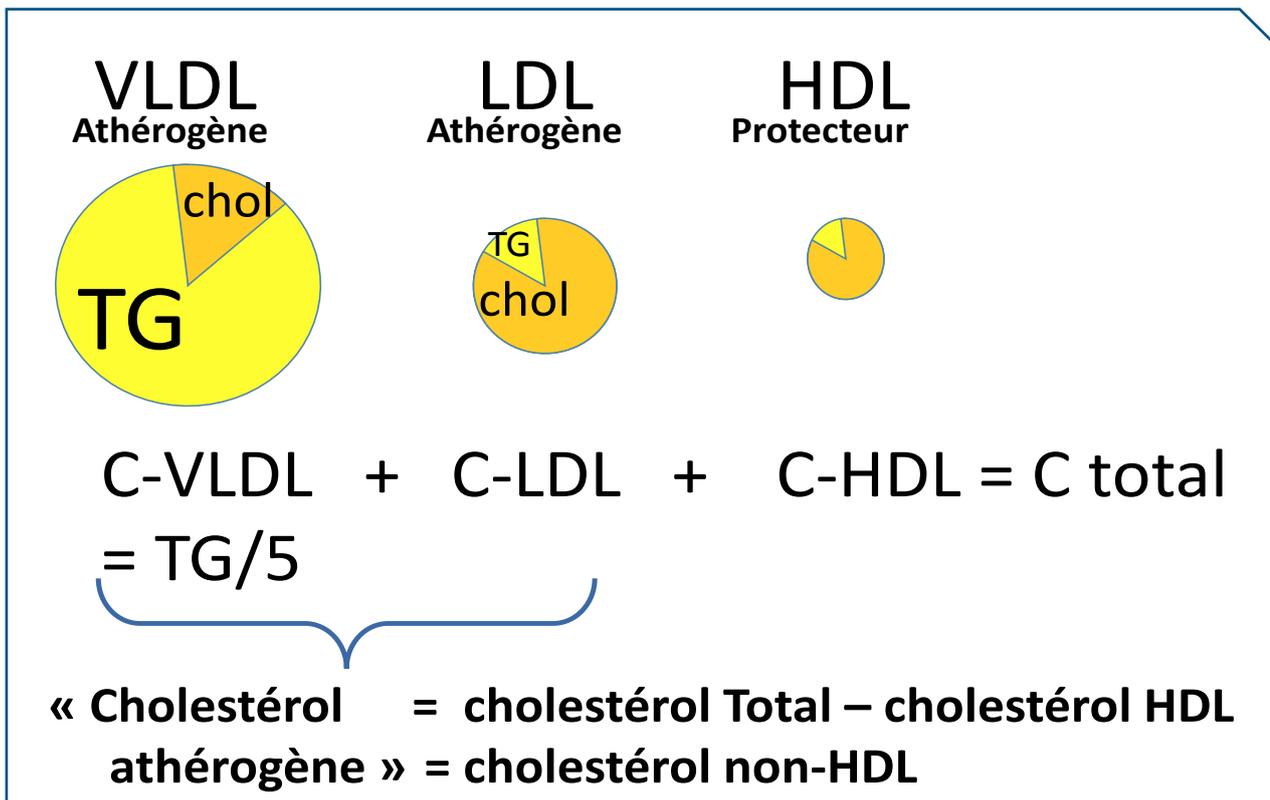


Figure 3. Notion de « cholestérol non HDL »

Le « non HDL cholestérol » est le résultat d'un simple calcul : $\text{cholestérol non HDL} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-C}$. C'est aussi selon la formule de Friedewald (formule communément utilisée en laboratoire pour calculer le cholestérol LDL : $\text{cholestérol LDL} = \text{cholestérol total} - \text{cholestérol HDL} - \text{cholestérol VLDL} (=TG/5)$) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : $\text{cholestérol-LDL} + \text{cholestérol VLDL}$.

appelée « cholestérol **non HDL [C-non HDL]**» (26). En effet, plutôt que de viser des taux « parfaits » de TG (souvent trop variables) et de HDL-C (à peine modifiables par les traitements actuels), on propose d'utiliser le résultat d'un simple calcul : **Cholestérol non HDL-C = cholestérol total – HDL-C** qui est aussi (selon la formule de Friedewald¹) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : **cholestérol-LDL + cholestérol VLDL** ; ce dernier (C-VLDL) étant particulièrement élevé en présence d'un C-HDL bas et de TG élevés dans le diabète (Figure 3).

Chez la majorité des patients diabétiques considérés à « risque cardiovasculaire élevé », il faut idéalement maintenir le taux de **cholestérol LDL en dessous de 100 mg/dl** et le taux de **cholestérol non HDL inférieur à 130 mg/dl**. Chez ceux (la majorité) dont le risque cardiovasculaire est « très élevé », on visera un taux de **cholestérol LDL en dessous de 70 mg/dl** et un taux de **cholestérol non HDL en dessous de 100 mg/dl**. Chez des patients diabétiques cumulant en plus de leur diabète, une insuffisance rénale ou une histoire personnelle de maladie cardiovasculaire (patient diabétique coronarien), il est peut-être même nécessaire d'aller plus loin en descendant le **cholestérol LDL en dessous de 50**

mg/dl comme semble l'indiquer les études IMPROVE IT (14, 16).

Prescription

Sur le plan des recommandations diététiques, on s'aligne sur les recommandations générales en matière de prévention cardiovasculaire (Tableau 4).

Au niveau médicamenteux (Tableau 3), les trois médicaments clefs sont les **statines**, les **fibrates** et **l'ézétimibe**. Leur efficacité a été clairement établie sur la prévention des maladies cardiovasculaires (voir plus haut) et leur tolérance est très bonne. Les effets secondaires sont limités à un faible pourcentage de myalgies bénignes, plus rarement les myopathies (myalgies + CPK > 10 X la normale qui très rarement conduisent à des rhabdomyolyses avec myoglobulinurie et insuffisance rénale).

Les **statines** sont le traitement de première ligne quel que soit le profil lipidique. Les statines, en plus de **réduire le cholestérol LDL** de 30 à 55% réduisent légèrement le taux de triglycérides et augmentent légèrement le taux de C-HDL (Tableau 3). Afin d'atteindre la cible prescrite de C-LDL, on devra parfois la combiner avec **l'ézétimibe** qui permet une réduction supplémentaire de 20%.

¹ Formule de Friedewald est communément utilisée en laboratoire pour calculer le cholestérol LDL : $\text{cholestérol LDL} = \text{cholestérol total} - \text{cholestérol HDL} - \text{cholestérol VLDL} (=TG/5)$

Tableau 4. Alimentation méditerranéenne

A recommander		A limiter
Noisette, noix, amande ≥30 g/ Jour	Fruits frais ≥3 portions/ Jour	Beurre et margarine <1 portion / Jour
Huile d'olive ≥4 c. à s./ Jour	Végétaux ≥2 portions / Jour	Soda <1 verre/ Jour
Vin avec les repas (si habitude) ~ 7 verres/ semaine	Poisson (surtout gras), crustacés ≥3 portions / semaine	Viennoiseries, sucreries, pâtisseries, <3/semaine
	Viande blanche plutôt que rouge.	Viande rouge, hachée, préparée, <1 / Jour.

Pour **réduire le cholestérol non-HDL**, on utilisera soit des traitements agissant sur le C-LDL comme les **statines** (augmenter si nécessaire le dosage ou remplacer par une statine plus forte) ou **l'ézétimibe** (Ezetrol®), soit des traitements agissant sur les taux de triglycérides et de C-HDL tels que les **fibrates** (le fénofibrate ou Lipanthyl® ou Fénogal® étant le mieux étudié) et **les acides gras omega-3** (Omacor® ou produit en vente libre) à fortes doses (2-3 gr. par jour) (28). Ces traitements réduisent aussi le taux circulant des LDL petits et denses. L'acide nicotinique ou niacine (prescription magistrale) permet aussi de réduire C-LDL, TG et aussi la lipoprotéine(a) et d'augmenter C-HDL (29), mais leur tolérance clinique est imparfaite (bouffée de chaleur

ou chatouillement cutané, flush, effets gastro-intestinaux, hyperuricémie, etc mais aussi de effets plus graves tels que l'hémorragie, ...) et leur bénéfice n'est pas clair (voir ci-dessus).

Remboursement (Tableau 5)

D'un point de vue pratique, le remboursement des statines ne pose pas de problème quelle que soit la statine (y compris les statines non génériques, comme la rosuvastatine ou Crestor®) et quel que soit le taux de cholestérol LDL.

Tableau 5. Conditions de remboursement en Belgique pour les traitements hypolipémiants dans le diabète

Statines	Ajouter de l'ézétimibe (EZE) à une statine (Trois possibilités de prescription)			Ajouter un fibrate à une statine	
	On ajoute à la statine :	On remplace la statine habituelle par :		On ajoute à la statine :	On remplace la statine habituelle par :
	Ezetrol®	Inegy® 20/10, 40/10 (SIMVA/EZE)	Atozet® 10, 20, 40, 80/10 (ATORVA/EZE)	Fénofibrate, Fenogal®, Lipanthyl®, ou autre fibrate	Pravafénix® 20/160
Chapitre I (pas de formulaire)	Chapitre IV - Contrôle a priori (formulaire)	Chapitre IV - Contrôle a priori (formulaire)	Chapitre IV - Contrôle a priori (formulaire)	Chapitre I (pas de formulaire)	Chapitre IV - Contrôle a priori (formulaire)
(Toutes statines) Quel que soit leur taux de cholestérol	Si plus de 40 ans ET C-LDL reste >100mg/dL*	Si plus de 40 ans ET C-LDL reste >100mg/dL*	Si C-LDL reste >70mg/dL	Si plus de 40 ans ET Si TG > 190 mg/dl	Si plus de 40 ans ET Si TG > 190 mg/dl

Les indications et/ou remboursements pour l'Ezetrol®, Atozet® et les fibrates ne sont donnés ici que dans le cadre du diabète et dans le cadre de la bi-thérapie en association aux statines (il existe aussi des indications/remboursement en mono-thérapie et, pour le fibrate, en bi-thérapie en association avec l'ACIPIMOX). Les remboursements INAMI sont soit en Chapitre I, c'est-à-dire remboursés sur simple prescription (le prescripteur respecte les indications de la notice scientifique, et le pharmacien délivre la spécialité pharmaceutique), soit en Chapitre IV avec contrôle a priori, où l'autorisation de remboursement ne peut être délivrée par l'assurance soins de santé obligatoire qu'après demande via un formulaire réglementaire (www.cbip.be).

* Aussi dans Diabète type 1 si présence de micro-albuminurie

Quand une association de l'ézétimibe à la statine est nécessaire, un remboursement sur base d'un formulaire est nécessaire. Il y a alors trois options possibles. Soit on prescrit l'ézétimibe séparément (EZETROL®) que l'on ajoute à la statine, soit on remplace la statine par une combinaison fixe telle que Inegy® (avec la simvastatine) ou Atozet® (avec l'atorvastatine) (30). Les combinaisons devraient permettre d'améliorer l'adhérence au traitement. Les conditions de remboursement diffèrent avec un net avantage pour l'Atozet® où elles s'alignent parfaitement aux recommandations expliquées ci-dessus (25, 26). Ainsi alors que l'Ezetrol® ou l'Inegy® ne sont remboursés que si le taux de C-LDL est supérieur à 100 mg/dL dans le diabète (également en cas de maladie cardiovasculaire avérée), l'ATOZET® l'est déjà pour un taux de C-LDL au-dessus de 70 mg/dL, cible conseillée par les recommandations. Les conditions de remboursement de ATOZET® facilitent aussi la possibilité de substituer les autres combinaisons fixes (INEGY®) ou séparées (statine plus EZETROL®) pour lesquelles un remboursement a déjà été obtenu.

Quand une association d'un fibraté à la statine est nécessaire, un remboursement sur base d'un formulaire n'est pas nécessaire lorsque l'on prescrit le fibraté séparément. Il existe aussi une combinaison fixe tel que le Pravafenix® (fénofibrate 160 mg + pravastatine 40 mg) qui requiert un formulaire de remboursement.

Illustration

Un cas pratique est présenté à la Figure 4. Il montre les étapes successives en justifiant l'escalade thérapeutique souvent nécessaire pour réduire suffisamment le risque qui est très élevé. Divers scénari de combinaison thérapeutique face à divers profils lipidiques sont présentés dans le Tableau 6.

EFFETS DES ANTI-DYSLIPIDÉMIANTS SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

Des études avec **les statines** telles que PROVE-IT ou JUPITER avaient montré le développement de nouveaux cas de diabète sous traitement par statines. Diverses méta-analyses (l'une d'elle incluant un quart de millions de d'individus traités par statine dans 135 études randomisées) confirment une majoration de 9 % du risque de diabète (31,32). Ceci se traduit donc par une augmentation d'un cas de diabète par 255 sujets sur quatre ans (1 % par décennie), soit un très faible risque en regard du bénéfice cardiovasculaire. Une autre méta-analyse sur les cinq études comparant régime intensif *versus* plus classique par statines (32 753 participants) a montré une augmentation de 12 % du risque de diabète sur 2-5 ans de suivi (2 % par décennie) (33).

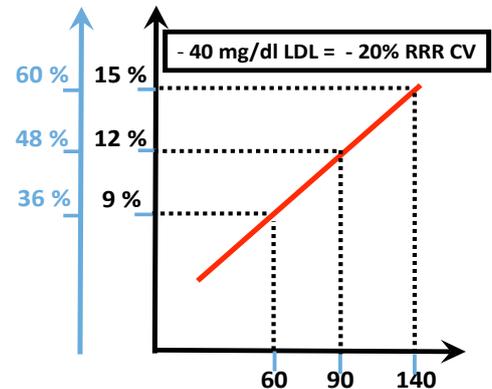
Tableau 6. Gestion du profil lipidique dans quelques situations cliniques

Type de profil	Cibles lipidiques LDL < 100 Non HDL < 130 (risque élevé)	Cibles lipidiques LDL < 70 Non HDL < 100 (risque très élevé)
LDL > 100 mg/dL	Statine	Statine
LDL > 100 mg/dL TG élevé, HDL bas Non HDL > 130	Statine + Fibrate	Statine + Fibrate
LDL > 160 mg/dL	Statine (+ ezetimibe)	Statine + ezetimibe
LDL > 160 mg/dL TG élevé, HDL bas Non HDL > 130	Statine (+ ezetimibe) + Fibrate	Statine + ezetimibe + Fibrate
TG > 400 mg/dl LDL non mesurable	Statine (+ ezetimibe) + Fibrate (+ Omega-3)	Statine (+ ezetimibe) + Fibrate (+ Omega-3)

Figure 4

(les taux et réduction de taux sont exprimés en mg/dL)	Start	A. R/ -35% LDL-C	B. R/ -60% LDL-C	C. R/ ↘ non HDL (de 2 façons) ↘LDL / ↘TG	
Cholestérol total	234	184	146	130	130
Cholestérol HDL	34	36	37	38	38
Triglycérides	288	253	238	228	165
Cholestérol LDL	141	97	61	46	59
Réduction du LDL		44	80	Non HDL réduit de 109 à 92 !	
RRR CV		-22%	-40%		
RA décès CV (10 ans)	15%	12%	9%		
RA CV global (10 ans)	60%	48%	36%		
NNT		9	5		

Risque CV Global à 10 ans
Mortalité cardiovasculaire (CV) à 10 ans



RRR= réduction du risque relatif
RA = risque absolu
CV = cardiovasculaire
NNT (Number need to treat) = nombre de patients qu'il faut traiter pour gagner un évènement

Figure 4. Illustration et justification du traitement lipidique pour améliorer le risque cardiovasculaire (CV) chez le patient diabétique

À partir de la situation inquiétante de notre patiente de la figure 2 avec ses 15% de risque de mortalité et ses 60% de risque cardiovasculaire global (fatal et non fatal), nous allons examiner étape par étape le bénéfice de différents niveaux d'intervention du plus léger (par exemple simvastatine 20 mg) au plus intensif (par exemple atorvastatine 40 mg + rosuvastatine 10-20 mg + ézétimibe 10 mg + fenofibrate 145 mg ou 267 mg).

A. En **réduisant le C-LDL** de 35% (de 141 à 97 mg/dL) par un traitement léger (par exemple simvastatine 20-40 mg), on **réduit les évènements CV de manière relative** de 22% (ce chiffre est obtenu par la règle de trois à partir de la réduction de 44 mg/dL C-LDL et de la relation du CTT « -20% de risque pour -40 mg/dL de C-LDL »). Soit donc une **réduction du risque absolu (RA)** de mortalité CV de 15 à 12% et **du risque CV global (fatal et non fatal)** de 60 à 48% [obtenu en multipliant le risque de mortalité CV (SCORE) par 4 (voir figure 2)]. À partir de ces chiffres on peut estimer le « **NNT** » (**Number Need to Treat**) à 9, c'est-à-dire que 9 patients doivent être traités pendant 10 ans pour éviter la survenue d'un évènement CV mortel ou non mortel.

B. En **réduisant plus intensément le C-LDL** de 60% (de 141 à 61 mg/dL) par un traitement plus puissant (par exemple rosuvastatine 10-20 ou atorvastatine 40 en association avec l'ézétimibe), on **réduit de manière relative les évènements CV** de 40%. Soit donc une **réduction du risque absolu (RA)** de mortalité CV de 15 à 9% et **du risque CV global** de 60 à 36%. Le NNT est ici estimé à 5. On voit aussi que ne pas atteindre la cible de 70 mg/dl (mais rester à 97 mg/dL de C-LDL) chez une centaine de patients diabétiques aura pour conséquence la survenue d'évènements CV (mortalité cardiaque, Infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, ...) chez 12 (48 - 36) patients dont 3 (12 - 9) en décéderont.

C. Dans le profil lipidique de notre patiente dans la situation B, il faut encore s'inquiéter de la présence de taux élevés de triglycérides (TG) et des taux bas de C-HDL, considérée comme athérogène et responsable d'une part du risque résiduel de mortalité CV de 9% (soit 36% de risque global) après correction du C-LDL. Toutefois, ce ne sont pas les taux de TG et de C-HDL que l'on va prendre comme cible, mais le taux de cholestérol non-HDL ! Celui-ci (166 - 34 = 132 mg/dl) dépasse les 100 mg/dl (la « cible » pour un risque très élevé) mais pourrait être réduit soit en renforçant la réduction du C-LDL (si on le peut encore, par substitution vers une statine plus puissante ou l'ajout d'ézétimibe), soit en réduisant les taux de triglycérides avec un fibrate. Dans ce derniers cas (seul possible encore ici), on peut sans doute espérer, sur base des données de l'étude ACCORD, une réduction supplémentaire de 30% du risque CV, faisant tomber le risque de mortalité de 9 à 6% et le risque CV global de 36 à 24%.

L'augmentation du risque diabétique est corrélée aux doses utilisées et à l'existence de certains facteurs préexistants (intolérance au glucose, obésité, hypertension et existence d'une hypertriglycéridémie à jeun). Il ne semble toutefois pas être associé à un plus grand risque de complication microvasculaire. Chez les patients diabétiques de longue durée, l'effet des statines sur le contrôle glycémique semble par ailleurs très faible et peu important cliniquement. En pratique, il est surtout important de conseiller le bon équilibre alimentaire et l'hygiène de vie nécessaire à l'équilibre glycémique.

Le mécanisme sous-jacent à cet effet reste inconnu. *In vitro*, les statines affectent la fonction des cellules bêta et diminuent la sensibilité à l'insuline. Plus récemment, une étude génétique de type " randomisation mendélienne " suggère une relation entre réduction constitutionnelle d'activité de l'HMG-CoA reductase (la cible des statines) et une légère augmentation du poids (~ 300 grammes) (34). Curieusement, chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale, on observe une prévalence moindre de diabète (d'autant moins que le C-LDL est plus élevé) et un risque moindre de diabète *de novo* sous statines (35). Une plus faible prévalence de diabète est également observée chez les patients avec des taux élevés de lipoprotéine(a) (36).

L'**acide nicotinique** accélère aussi l'apparition de diabète *de novo* (1,8% dans le groupe recevant niacine-laropirant-simvastatine *versus* 0,9% dans le groupe traité par simvastatine seul). Par contre, l'**ezetimibe** et les **fibrates** ne modifient pas l'homéostasie glucidique.

CONCLUSIONS

Chez les patients diabétiques, il est important de corriger au mieux le profil lipidique même s'il semble anodin, en raison du risque athérogène particulièrement important chez ces patients.

Autant en prévention primaire que secondaire, pour réduire le risque CV chez les patients diabétiques de type II, le traitement de première ligne est la réduction du cholestérol LDL via la prescription d'une **statine**, éventuellement associée à l'**ezetimibe**. Il est souvent recommandé de réduire le cholestérol LDL en dessous de 100, voire en dessous de 70 mg/dl si le risque est très élevé (quand existent une maladie coronarienne, une insuffisance rénale d'autres facteurs de risque ou une microalbuminurie).

Malgré cela, le risque cardiovasculaire résiduel reste important chez les diabétiques de type 2. Il est en partie causé par la présence de particules LDL petites et denses, indissolubles mais que l'on peut suspecter devant la présence d'un taux élevé de triglycérides associé à un taux abaissé du C-HDL. C'est pourquoi l'association avec un **fibrate** est souvent nécessaire. On essaie alors de réduire le taux de cholestérol non-HDL (cholestérol total – cholestérol HDL) en dessous de 130 mg/dl voire en dessous de 100 mg/dl si le risque est très élevé.

RÉFÉRENCES

1. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, *et al*. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316:823-828.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al*. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 1769-1818.
3. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004, 291:335-342.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study: Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex (UKPDS 27). *Diabetes Care* 1997, 20:1683-1687.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998.
6. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005 Dec; 28(12):2901-7.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
8. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *BMJ* 1983;287: 867-70.
9. Estruch R, Ros E, *et al*; Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, *et al*.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
11. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 Jun 14;361(9374):2005-16.
12. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-1574.

RÉFÉRENCES

- Descamps OS, Hermans M. Quelles leçons tirer de l'étude ACCORD-Lipid (association statine et féno-fibrate) pour les patients diabétiques et dyslipidémiques ? *Louvain Med* 2010; 129 (4): 138-146.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézetimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *Journal de Cardiologie* 2015. 27 (1) : 15-19.
- Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, et al.; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis. Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézetimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belges d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 692-701.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-78.
- Estruch R, Ros E, et al.; Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
- The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-328.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse et coll. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *NEJM* 2010. En ligne.
- Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013 (19):1800-8.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013 May;34(17):1279-91
- Descamps OS, Hermans MP, Persu A. Renaissance de la niacine sous une nouvelle forme galénique, le TREDAPTIVE. *Louvain Med* 2009. 128, 9 : 308-318.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011;32: 1769-1818.
- Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012;131(4): 157-165.
- Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4.
- Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131 (4): 166-176.
- Descamps OS. La niacine ou acide nicotinique, une riposte du passé face aux défis modernes de la prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2009; 128, 9 : 295-307.
- Descamps OS. Atozet®, combinaison fixe d'atorvastatine et d'ézetimibe. Ce que cela va changer « From A to Z ». *Louvain Med* 2016 ; 135 (1) : 1-11.
- Naci H, Brughts J, Andes AE. Comparative tolerability and harms of individual statins: A study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013.
- Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: a population-based study. *BMJ* 2013; DOI: 10.1136/bmj.f2610.
- Ko DT, Wijesundera HC, Jackevicius CA, et al. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 315-22.
- Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015 Dec 15. doi: 10.1038/nrendo.2015.194.
- Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J* 2015 Oct;39(5):353-62.
- Descamps OS. La lipoprotéine (a) : renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire. *Louvain Med* 2016 ; 134 (8): 349-360.

Correspondance

Dr. OLIVIER DESCAMPS

Hôpital de Jolimont
Département de Médecine Interne et Centre de Recherche
Médicale
Rue Ferrer 159
B-7100 Haine Saint-Paul

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

Pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidoses [1 mois]	98,18€	0 €	0 €

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

2% de diminution de l'HbA_{1c}
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ*^{1,2}

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT $p=0.0023$]

Bénéfice additionnel d'une perte de poids^{†2}

(- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées)

1 injection hebdomadaire²

Nouveau

1 Stylo simple et pratique²



§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON PEN. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.

Once-weekly

BYDUREON® Pen

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide. Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après reconstitution, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.**3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiants, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2 Posologie et mode d'administration**Posologie.La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à l'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).Populations particulièresSujets âgés Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).Atteinte de la fonction rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').Atteinte de la fonction hépatique Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.Mode d'administration BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Un apprentissage adéquat est fortement recommandé pour les personnes autres que les professionnels de santé administrant le produit . Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».**Insuffisance rénale.** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.II y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.**Maladie gastro-intestinale sévère** BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.**Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.**Association de médicaments** L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitnides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères , par exemple une cholélitase.**Interaction avec la warfarine** Des notifications spontanées de cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été rapportées, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).**Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.**4.5 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiants), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Depuis que l'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché, l'événement pancréatite aiguë a été rapporté avec une fréquence indéterminée et l'événement insuffisance rénale aiguë a été rapporté peu

fréquemment (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données sources des essais cliniques d'exénatide comprennent 18 essais contrôlés versus placebo (21 essais versus des données versus comparateur actif) et 2 essais en ouvert. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : 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). **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (Rare) **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)(Très fréquent), Diminution de l'appétit (Fréquent), Déshydratation (Peu fréquent) **Affections du système nerveux** Céphalées, Sensation vertigineuse (Fréquent), Dysgueusie (Peu fréquent), Somnolence (Peu fréquent) **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent), Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi')(Fréquence indéterminée),Nausées,,Diarrhée(Très fréquent), Vomissements (Fréquent) Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent),Distension abdominale, Eructation (Fréquent),Eructation (Peu fréquent), Constipation, Flatulence (Fréquent) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée), Prurit, et / ou urticaire (Fréquent),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée), Abcès et cellulite au site d'injection (Fréquence indéterminée), Hyperhidrose (Peu fréquent),Alopécie (Peu fréquent) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (Fréquent),Fatigue (fréquent), Erythème au site d'injection (Fréquent),Eruption au site d'injection (Peu fréquent), Asthénie (Fréquent),Nervosité (Rare) **Investigations** INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Fréquence indéterminée). ¹ Fréquence établie à partir de la base de données des études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de BYDUREON. N total = 2868, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002) ² Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de BYDUREON (dénominateur inconnu). **Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % versus 5,4 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %).A travers 11 études, la plupart des épisodes (99,9 % n=649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable. **Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.**Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. En post-commercialisation, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).**Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).**Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC > 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC > 10 bpm. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EDUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@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 **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/001-002 EU/1/11/696/003-004 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR** DU TEXTE 12-2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

LES MARQUEURS DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE : QUEL RAPPORT COÛT-BÉNÉFICES ?

M.P. Hermans

Summary

The assessment of the "diabetic health" of an individual includes: (i) contemporary and secular values of HbA1c; (ii) occurrence of hypoglycemia; (iii) time spent in the glucose target range; (iv) history of ketoacidosis; (v) history of severe hypoglycemia; (vi) presence or risk of incident micro/macrovacular complications; (vii) associated cardio-metabolic comorbidities; (viii) psychological issues (anxiety/depression); and (ix) occupational issues.

KEYWORDS

Glycemic control, HbA1c, variability, hypoglycemia, continuous measurement of glucose, vascular complications

L'appréciation de la "santé diabétique" d'un individu est complexe, et inclut: (i) les valeurs contemporaines et séculaires d'HbA1c; (ii) la survenue d'hypoglycémies; (iii) la durée passée dans la zone-cible du glucose; (iv) les antécédents éventuels d'acido-cétose; (v) les antécédents éventuels d'hypoglycémies sévères; (vi) la présence ou le risque de survenue de complications micro- et/ou macrovasculaires; (vii) les comorbidités cardiométaboliques associées (obésité; composantes du syndrome métabolique ; troubles du comportement alimentaire); (viii) les problèmes psychologiques (anxiété/dépression); et (ix) les problématiques socioprofessionnelles liées à l'affection.

HÉMOGLOBINE GLYQUÉE (HbA1c ; A1C)

Au cours des trois dernières décennies, en particulier depuis l'étude DCCT, la mesure de l'HbA1c comme biomarqueur du contrôle glycémique récent s'est imposée sur d'autres mesures, telles la fructosamine ou d'autres biomarqueurs d'hyperglycémie chronique comme le dosage des *advanced glycation end-products* (AGEs) circulants ou tissulaires. La mesure du taux d'HbA1c, idéalement par HPLC, est bien standardisée et est devenue incontournable dans le suivi des patients diabétiques : (i) il représente le biomarqueur d'hyperglycémie chronique le mieux validé (études DCCT (DT1) et UKPDS (DT2)) dans la prédiction de la survenue de complications microvasculaires à long terme; et (ii) ce biomarqueur de glycation est une mesure ancillaire directe de ces mêmes processus qui sont directement impliqués, au plan physio-pathologique, dans la genèse des complications microangiopathiques.

Actuellement, le dosage de l'HbA1c est utilisé dans les situations suivantes : (i) mesure-étalon du risque de complications microangiopathiques incidentes ; (ii) mesure-étalon de jugement du degré de contrôle métabolique ; (iii) mesure-étalon de décision dans les algorithmes thérapeutiques (et en Belgique de remboursement de certains traitements) ; (iv) variable d'évaluation pharmaco-économique ; (v) paramètre de dépistage et de suivi épidémiologique ; (vi) critère d'évaluation (FDA ; EMEA) pour l'approbation de nouveaux agents pharmacologiques ou de dispositifs non-médicamenteux de prise en charge du diabète ; et (vii) biomarqueur diagnostique de la présence d'un (pré)diabète.

Les désavantages liés à l'utilisation du taux d'HbA1c dans l'évaluation de l'exposition au glucose sont: (i) le fait qu'il représente l'intégration "lissée" de l'exposition au glucose sanguin d'une période relativement longues (semaines à mois); (ii) les interférences possibles (cfr *infra*); (iii) de par sa nature de biomarqueur de l'aire sous la courbe glycémique des derniers mois/semaines, l'HbA1c ne fournit qu'une appréciation indirecte de la présence d'hypoglycémies, et aucune mesure de la variabilité ou de l'instabilité glycémique; et (iv) il ne fournit aucune traçabilité temporelle des évènements hypo - ou hyperglycémiques récents.

Parmi les facteurs modifiant la glycation de l'hémoglobine et/ou le taux d'HbA1c, on retiendra : (i) des différences individuelles (sujets glycateurs « lents » ; « normaux » et « rapides ») ; (ii) une forte hyperglycémie juste avant prélèvement (composante labile d'hyperglycation) ; (iii) toute modification de la durée de vie (en moyenne 120 jours) et/ou de l'âge moyen (en moyenne 50 jours) des érythrocytes (notamment l'anémie hémolytique ; les hémorragies récentes ; l'anémie ferriprive ; la splénectomie) ; (iv) des différences ethniques ; (v) la grossesse ; (vi) les hémoglobi-nopathies et/ou la présence d'hémoglobines fœtales ; (vii) une série de facteurs interférant soit avec la glycation, soit avec certaines méthodes de dosage de l'HbA1c (vitamine C ; vitamine E ; éthylisme chronique ; certains antirétroviraux ; hypertriglycéridémie ; hyperbilirubinémie ; insuffisance rénale ; hépatopathies avancées). L'évaluation clinique de la qualité du contrôle glycémique essentiellement basée sur l'HbA1c et/ou la valeur glycométrique moyenne est de plus en plus considérée comme insuffisante, voire obsolète. On a proposé d'ajouter à ces mesures celle de la durée passée dans la zone-cible (cfr *infra*).

VARIABILITÉ DU GLUCOSE

Chez des sujets avec homéostasie glucidique normale, la réalisation de profils glucométriques ambulatoires et plus récemment l'utilisation du CGM ont illustré la remarquable stabilité du glucose au cours du nycthémère. Chez des patients non-diabétiques en situation critique de soins intensifs, il existe une association entre le fait d'être situé >80% du nycthémère en euglycémie (70-140 mg/dL) et la survie. Il n'est toutefois pas établi qu'une intervention de normalisation de la glycémie chez ces patients soit cliniquement bénéfique. Dans l'analyse initiale de la DCCT, la variabilité glycémique (comme marqueur d'instabilité glycémique) n'était pas prédictive de survenue de microangiopathies pour le diabète de type 1, alors que la moyenne des glycémies quotidiennes et l'hyperglycémie pré- et post-prandiale étaient prédictives de maladie cardiovasculaire incidente. Dans le diabète de type 2, la variabilité de la glycémie à jeun était prédictive de mortalité cardiovasculaire au long cours (*Verona Diabetes Study*), les patients avec variabilité de 8.5% ayant une survie nettement plus favorable à 10 ans que les patients avec des variabilités de 15% et de 28%. La valeur prédictive néfaste de la variabilité de la glycémie à jeun a été également observée pour le diabète de type 2 dans la *Taichung Diabetes Study*, influençant la mortalité de toutes causes et de cause spécifique. Dans l'étude ADVANCE, la variabilité glycémique était associée au risque incident de complications micro- et macrovasculaires, tandis que la variabilité inter-visites des mesures d'HbA1c était associée aux événements macrovasculaires. Dans l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), un taux abaissé en 1,5-anhydroglucitol était associé à la mortalité et au risque cardiovasculaire en cas de diabète de type 2, même après ajustement pour la glycémie à jeun et l'HbA1c. En ce qui concerne le risque cardiovasculaire associé aux excursions post-prandiales, les essais cliniques ciblant cette composante de la variabilité glycémique

ont produit des résultats non-consensuels (études STOP-NIDDM ; HEART2D ; NAVIGATOR).

Le substrat biochimique liant la variabilité glycémique aux complications vasculaires reste débattu dans le paradigme actuel de Brownlee sur la survenue des complications vasculaires. Il comporterait la génération de stress oxydatif, en rapport notamment avec les pics post-prandiaux et/ou des oscillations glycémiques marquées. La variabilité glycémique, de concert avec la variabilité tensionnelle, affecterait ainsi défavorablement la fonction et la santé endothéliale vasculaire. Par ailleurs, la reperfusion du glucose en période post-hypoglycémie contribuerait également à la production d'agents oxydants, notamment des superoxydes.

La reconnaissance de la variabilité glycémique se base habituellement sur la quantification de trois composantes essentielles du profil du glucose nycthéméral : (a) le nombre ; la durée et la sévérité des événements hypoglycémiques ; (b) les excursions post-prandiales ou post-réactionnelles ; (c) la présence d'autres variations, souvent mineures, des taux du glucose. Pour quantifier la variabilité du glucose, on recourt à différents paramètres ; notamment : (i) la **déviati on standard** (SD) et le **coéfi cient de variati on** (CV) des mesures du glucose, qui représentent une mesure aisée de variabilité glycémique, à partir de profils nycthéméraux comportant au minimum 7 glucométries capillaires (1 avant chaque repas principal (soit 3 mesures) ; 1 pour chaque pic post-prandial des repas principaux (soit 3 mesures) ; et 1 mesure au coucher). La limitation de cette approche est liée à la difficulté de documenter l'ensemble de la variabilité nycthémérale à partir de profils glucométriques capillaires en 7 temps, et le fait que le CGM n'ait pas toujours été corrélé avec ces mesures en 7 temps ; (ii) différents indices (**index J** ; **valeur M**) ; (iii) l'index de valeurs basses [*low blood glucose index* (**LBGI**)] et élevées en glucose [*high blood glucose index* (**HBGI**)], qui sont surtout des indicateurs de la fréquence et/ou de la sévérité d'excursions extrêmes du glucose ; (iv) l'amplitude moyenne des excursions glycémiques [*mean amplitude of glycaemic excursions* (**MAGE**)] qui comporte un biais vis-à-vis des pics hyperglycémiques et une sensibilité moindre pour les nadirs, et qui est très dépendante de la fréquence des glucométries. Elle est également biaisée lorsqu'une seule excursion isolée de la glycémie (haute ou basse) survient au cours de la période l'intérêt ; (v) le *Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation* (**GRADE**), qui incorpore un risque ajusté d'hyper-, d'hypo- et d'euglycémie ; (vi) le *Continuous Overlapping Net Glycemic Action* (**CONGA**), qui est intéressant pour évaluer la variabilité glycémique lors du CGM ; (vii) le *Mean Absolute Glucose* (**MAG**), qui est plus impacté par les valeurs basses que par les valeurs hautes de glucose, et discrimine moins bien les périodes de glycémie moyenne élevées de la variabilité glycémique ; (ix) la **variabilité de l'HbA1c** est également pressentie comme fournissant une information complémentaire sur la stabilité glycémique ; et (x) la mesure d'un taux abaissé en **1,5-anhydroglucitol**, qui reflète les excursions hyperglycémiques survenues au cours des 7-15 derniers jours.

PROFIL AMBULATOIRE ET MESURE CONTINUE DU GLUCOSE

L'*ambulatory glucose profile* (AGP) est obtenu soit à partir de glucométries capillaires (SMBG: *self monitoring of (capillary) blood glucose*) à haute fréquence (>7/jour) et/ou sur la base d'un CGM (*continuous glucose measurement*) continu ou épisodique. Dans le cas du recours au CGM, la latence de la mesure continue du glucose interstitiel par rapport à la glycémie reste une limitation. Cette latence représente la détection retardée des changements de glycémie au niveau du capteur de glucose interstitiel. Parmi les différents facteurs modifiables ou non impliqués dans la latence de la mesure du glucose interstitiel, on retiendra: (i) le retard physiologique lié au temps de diffusion nécessaire au glucose dans le sang capillaire pour atteindre, via le liquide interstitiel, la surface du capteur (*facteur indépendant du capteur*); (ii) le temps nécessaire pour que le glucose interstitiel diffuse au travers des différentes couches du capteur jusqu'à la zone réactive de l'électrode (*facteur dépendant du capteur*) ; et (iii) le délai algorithmique lié à l'intégration et au tri du signal brut lié à la présence du glucose (notamment le bruit de fond et l'analyse des valeurs mesurées dans le passé immédiat) par le logiciel (*facteur dépendant du capteur*). Ceci peut engendrer des effets indésirables sur la mesure du glucose, notamment des distorsions de la hauteur et de la forme des pics de glucose ; des interprétations erronées de retards à l'élévation et à la descente des valeurs du glucose ; et (iii) un lissage excessif du signal glucosé original.

L'amplitude de ces effets sera également modulée par la largeur des pics et vallées du glucose. Dans les études humaines, il n'y avait pas de corrélation entre la latence de mesure du glucose interstitiel et les paramètres suivants: (i) IMC ; (ii) taille ; (iii) poids ; (iv) HbA1c ; (v) durée du diabète ; et (vi) épaisseur du pli cutané. Par contre, une composante non négligeable de la durée de latence paraît être patient(e)-dépendante, même si les causes sous-jacentes restent mal élucidées.

Des experts ont récemment proposé d'harmoniser les rapports statistiques et graphiques des données de patients recourant à des dispositifs de CGM provenant de différents fabricants, de manière à fournir un rapport succinct (idéalement 1 page) destiné à optimiser la prise de décision thérapeutique en matière d'hyperglycémie. Les statistiques générées par cet AGP comportent 12 variables-clés: (i) l'*exposition glycémique*, inférée à partir de la glycémie moyenne et de l'eHbA1c (*estimated HbA1c* ; obtenue par dérivation de l'équation de l'eAG (*estimated average glucose*) fournie par l'étude ADAG); (ii) la *variabilité glycémique*, inférée à partir de l'écart-type (SD ; *standard deviation*) des glucométries et/ou de l'étendue interquartile des glucométries (IQ range); (iii) les proportions respectives de *valeurs hypoglycémiques basses* (<70 mg/dL); *très basses* (<60 mg/dL); et *dangereusement basses* (<50 mg/dL); (iv) la *proportion de mesures dans la cible* (habituellement de 70-180 mg/dL) ; (v) la *proportion de valeurs glycémiques hautes* (>180 mg/dL); *très hautes* (>240-250 mg/dL)

et *dangereusement hautes* (>300-400 mg/dL); et (vi) la *suffisance des données* (nombre de tests/jour).

À ces variables peuvent alors s'ajouter des informations supplémentaires (périodes de la journée et de la nuit ; CV ; MAGE ; statistiques descriptives des événements hypo- et hyperglycémiques (fréquence ; durée)) ; durée et sévérité des aires sous la courbe ; LBGI) et un graphique de type « jour standard ». L'avantage de cette approche est que ce type de rapport harmonisé peut également être généré pour des patients qui pratiqueraient des glucométries capillaires à haute fréquence.

DURÉE PASSÉE DANS LA ZONE-CIBLE DU GLUCOSE

Un contrôle glycémique idéal vise à la fois à optimiser le taux d'**HbA1c** (en accroissant le *temps passé dans la zone-cible*) tout en minimisant le risque d'**hypoglycémie** (en *réduisant la variabilité glycémique* et le *temps passé en hypoglycémie*). L'évaluation clinique des interventions destinées à améliorer la glycémie devrait idéalement intégrer, pour la comparaison de différents traitements, à la fois le risque d'hypoglycémie vs. le taux d'HbA1c, le risque d'hypoglycémie vs. la moyenne glycémique, la proportion de valeurs glycémiques hautes vs. celle des valeurs basses, le LBGI vs. le HBGI, le tout tant en intra- qu'en inter-sujets. De même que pour l'HbA1c, la zone-cible pour la glycémie et/ou le glucose interstitiel (et l'objectif choisi pour la durée passée dans celle-ci) doivent bien évidemment être déterminées de manière individuelle.

Les avantages liés à l'utilisation de la **durée passée dans la zone-cible du glucose** comme marqueur du contrôle métabolique sont nombreux: (i) elle exclut à la fois les épisodes hyper- et hypoglycémiques; (ii) elle fournit une appréciation tant des risques métaboliques à court terme (essentiellement du fait des hypoglycémies) et à long terme (essentiellement dû à l'hyperglycémie); (iii) elle fournit un objectif à la fois physiologique et pragmatique pour améliorer le contrôle glycémique; (iv) elle représente une excellente manière d'apprécier la "santé glycémique" d'un patient. Les désavantages liés à l'utilisation de la durée passée dans la zone-cible du glucose comme marqueur du contrôle métabolique sont : (i) l'absence de consensus sur la délimitation de cette zone (70-105 mg/dL; 70-180 mg/dL); (ii) l'absence de consensus sur la quantification de cette durée optimale et des durées respectives dans la zone prandiale et/ou post-prandiale; (iii) le fait que l'accès à ce marqueur dépend dans une large mesure de l'accès au CGM et/ou à des glucométries capillaires pratiquées à haute fréquence.

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 1): S39-45).
2. ATTD 2016. *Diabetes Technology & Therapeutics*. February 2016; 18 (S1): A1-139.
3. Benhamou PY, Catargi B, Delenne B, Guerci B, Hanaire H, Jeandier N, et al.; Société Francophone du Diabète; Société Française d'Endocrinologie; EVALuation dans le Diabète des Implants ACtifs Group. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes Metab* 2012; 38 (Suppl 4): S67-83.
4. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 562-78.
5. Bergenstal RM, Gavin JR 3rd; Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 9A): 1S-6S.
6. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al.; ADAG Study Group. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes*. 2010; 59: 1585-90.
7. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1606-10.
8. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102: 86-95.
9. Hermans MP. Analyse et interprétation des glucométries nyctémérales chez le diabétique. *Louvain Med* 2010; 129: S36-S37.
10. Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? *Int J Med Sci* 2012; 9: 665-81.
11. Kim WJ, Park CY. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus. *Endocrine* 2013; 43: 33-40.
12. Klonoff DC, Bergenstal R, Blonde L, Boren SA, Church TS, Gaffaney J, et al. Consensus report of the coalition for clinical research-self-monitoring of blood glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1030-53.
13. Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M, et al.; ADAG Study Group. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2011; 34: 1843-7.
14. Monnier L, Colette C. Postprandial and basal hyperglycaemia in type 2 diabetes: Contributions to overall glucose exposure and diabetic complications. *Diabetes Metab* 2015; 41(6 Suppl 1): 6S9-6S15.
15. Monnier L, Wojtuszczyz A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 813-8.
16. Nansseu JR, Fokom-Domgue J, Noubiap JJ, Balti EV, Sobngwi E, Kengne AP. Fructosamine measurement for diabetes mellitus diagnosis and monitoring: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2015; 5.
17. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-8.
18. Rodbard D. Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 62-71.
19. Satish K. Garg, Irl B. Hirsch. Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2016; 18(S1): S-3-S-9.
20. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970; 19: 644-55.
21. Tadej Battelino, Bruce W. Bode. Continuous Glucose Monitoring in 2015. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2016; 18(S1): S-10-S-21.

Correspondance

Pr. MICHEL P. HERMANS

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert
(Soc Sci)

Cliniques universitaires Saint-Luc
Université catholique de Louvain
Service d'Endocrinologie & Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Belgique

L'inhibition de la PCSK9 contre l'hypercholestérolémie

FAIT : Les récepteurs hépatiques des LDL jouent un rôle essentiel dans la régulation du taux plasmatique de LDL-C¹

DECOUVERTE : Une protéine endogène appelée **PCSK9** se fixe sur les récepteurs des LDL et empêche leur recyclage, ce qui augmente la concentration plasmatique de LDL-C^{2,3}

REVELATION : Le blocage de la protéine **PCSK9** par un anticorps monoclonal permet d'augmenter le nombre de récepteurs des LDL et de **réduire le taux plasmatique de LDL-C**⁴

PCSK9 = proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9; LDL-C = cholestérol des lipoprotéines de basse densité

Références: 1. Brown MS et al. *Science*. 1986;232:34-47. 2. Qian YW et al. *J Lipid Res*.2007;48:1488-1498.
3. Zhang DW et al. *J Biol Chem*. 2007;282:18602-18612. 4. Chan JC et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:9820-9825.

© 2016 Amgen Inc. All rights reserved. Not for Reproduction.
E.R. Amgen/Evi Houben/BL-P-145-0116-122563 date de création 19 janvier 2016

AMGEN[®]

Cardiovascular

Essayez-le, vous deviendrez inséparables!



PMCG 01/2016

Accu-Chek® Mobile: un système tout-en-un sans bandelettes que vous aimerez pour son confort d'utilisation.

- **Sans bandelettes:** 50 tests sur un ruban continu.
- **Tout-en-un:** un système sans bandelettes avec un autopiqueur Accu-Chek® FastClix intégré.
- **Facile:** mesurez votre glycémie en seulement 4 étapes simples.
- **Aide à atteindre votre objectif glycémique:** il est cliniquement prouvé que le système Accu-Chek® Mobile aide à réduire l'HbA1c.*

Essayez-le. Utilisez-le. Adoptez-le.

* Maran A, Tschoepe D, et al. J Clin Transl Endocrinol. 2014; 1 (4).



ACCU-CHEK, ACCU-CHEK MOBILE et FASTCLIX sont des marques déposées de Roche.
© 2016 Roche Diagnostics.

Roche Diagnostics Belgium SA
Schaarbeeklei 198
1800 VILVOORDE

ACCU-CHEK®

LES SUCRES : IMPACT SUR NOTRE SANTÉ MÉTABOLIQUE

J.P. Thissen¹, V. Maindix²

Summary

The role of sugars, in particular in the form of soft drinks, in the development of obesity and its metabolic and cardiovascular comorbidities is increasingly recognized. The mechanisms involved are probably multiple, but the energy content, the glycemic load and the liquid consistency play probably a more important role than the fructose content. The present recommendations encourage to limit the amount of added or free sugars to 10% maybe 5% of the daily energy intake. The replacement of sugars with sweeteners may be helpful. On a broader scale, education to a less intensely sweet taste is paramount.

KEYWORDS

Added sugars, free sugars, soft drinks, fructose, obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases

Le rôle de la consommation de sucres, en particulier sous forme de sodas, dans le développement de l'obésité et de ses complications métaboliques et cardiovasculaires est de mieux en mieux établi. Les mécanismes impliqués sont probablement multiples, mais le contenu calorique, la charge glycémique et la consistance liquide semblent jouer un rôle plus important que le contenu en fructose. Les recommandations actuelles proposent de réduire les sucres ajoutés à 10% voire 5% de l'apport calorique quotidien. La substitution des sucres par des édulcorants pourrait être utile. À plus large échelle, l'éducation à un goût moins intensément sucré est capitale.

Plusieurs événements récents ont relancé le débat concernant les conséquences de la consommation de sucres sur la santé. Tout d'abord, des études épidémiologiques à grande échelle viennent de mettre en évidence un lien positif entre la consommation de sucres sous forme de sodas et le risque de mortalité cardiovasculaire (1,2). Ensuite, les dernières recommandations préconisent de réduire l'apport en sucres libres (aussi appelés sucres ajoutés) à 10% (voire 5%) de l'apport calorique quotidien (3,4). Les sucres libres désignent ceux ajoutés par le producteur, le cuisinier ou le consommateur, mais aussi ceux naturellement présents dans le miel, les sirops, jus de fruits et concentrés de fruits. Par contre, ceux naturellement présents dans les fruits, les légumes et le lait ne sont pas considérés comme sucres ajoutés. En outre, la Belgique, à l'instar d'autres pays, a instauré une taxe sur les sodas dans l'espoir de réduire la consommation de sucres ajoutés. Enfin, plusieurs experts proposent la restriction de l'apport en glucides comme première ligne de traitement du diabète sucré de type 2 (5). Tous ces éléments ont relancé le débat concernant le rôle du sucre dans le développement de l'obésité et de ses complications métaboliques et cardiovasculaires, un débat d'experts (6-8) vite relayé dans la grande presse.

QUELQUES DÉFINITIONS UTILES

Les glucides ou hydrates de carbone contribuent environ à la moitié de notre apport calorique. Sur base de leur structure chimique, ils se répartissent en glucides simples et complexes. Les premiers comprennent les monosaccharides (glucose, fructose, galactose) et les disaccharides (saccharose, lactose, maltose). Les seconds comprennent essentiellement l'amidon et accessoirement les fibres fermentescibles, ces dernières contribuant de façon marginale à notre apport calorique. Le sucre désigne le saccharose (ou sucrose) alors que les sucres recouvrent le saccharose mais aussi le glucose, le fructose, les mélanges glucose/fructose et selon le cas le lactose. Au cours du 19^{ème} et surtout 20^{ème} siècle, la consommation de sucres, en particulier de saccharose et de mélanges glucose/fructose (*high fructose corn syrup*) sous forme de sodas n'a cessé d'augmenter (9). En Belgique, selon la Fédération de l'Industrie des Eaux et Boissons (FIEB), la consommation annuelle de sodas s'élève à 127 litres par personne dont 30% avec édulcorants. Aux Etats-Unis, les sodas représentent plus d'un tiers des sucres ajoutés. Les sucres ajoutés représentent 13% de l'apport calorique quotidien

chez les adultes et 16% chez les adolescents. Ce pourcentage grimpe à plus de 25 % pour un Américain sur dix ! (10).

RISQUES POUR LA SANTÉ ASSOCIÉS À LA CONSOMMATION DE SUCRES

La majorité de nos connaissances dans ce domaine dérive d'études épidémiologiques, encore appelées observationnelles, et beaucoup plus rarement d'études interventionnelles. Plusieurs études épidémiologiques montrent que la consommation de sodas est associée à un risque accru de prise de poids (11-14), en particulier sous forme de graisse viscérale (15), mais également de diabète sucré (16-18) et de maladies cardiovasculaires (1). De façon intéressante, le risque de développer ces deux comorbidités persiste même après ajustement pour le poids, ce qui suggère que le risque n'est pas directement ou uniquement lié à la prise de poids en elle-même. D'autres affections voient également leur prévalence s'accroître avec la consommation de sodas sucrés, c'est le cas de la stéatose, de l'hypertriglycéridémie et des caries dentaires. De plus, quelques études interventionnelles (19;20) montrent que la réduction de l'apport en sucres ajoutés obtenue en substituant des sodas aux édulcorants (« allégés » ou *light*) aux sodas sucrés classiques est associée à une perte de poids, faible mais significative (études CHOICE et DRINK).

MÉCANISMES DE L'EFFET DÉLÉTÈRE DES SUCRES

Les mécanismes ont surtout été investigués dans le cadre de la consommation de sodas. L'effet délétère des sodas sucrés (saccharose ou mélanges fructose/glucose) est attribué notamment à leur charge glycémique élevée, c'est-à-dire leur pouvoir hyperglycémiant. En effet, plusieurs études indiquent qu'une alimentation à charge glycémique élevée augmente le risque de diabète sucré (21). Par définition, la charge glycémique d'un gramme de glucose est de 1. Si la charge glycémique d'une pomme ne s'élève qu'à 6, celle d'une cannette de soda (330 ml) s'élève à 22 ! La charge glycémique d'une portion d'aliment est considérée comme élevée au-delà de 20 (22).

Outre leur charge glycémique élevée, les sodas sucrés sont riches en fructose, un coupable souvent désigné comme responsable des problèmes de santé associés aux sodas classiques. Le fructose est un monosaccharide à très faible pouvoir hyperglycémiant présent naturellement dans les fruits (raisin, poire, pomme, figue, banane, cerise) et le miel, mais aussi dans le sucre de table (saccharose), le sirop d'agave et les sodas (saccharose ou mélanges glucose/fructose). Selon plusieurs sources, la consommation de fructose a été multipliée par un facteur 4 depuis 1900 et s'élèverait à 83 g/habitant/j aux USA, à parts égales sous forme de saccharose et de mélanges glucose/fructose (23) ! L'ingestion de grandes quantités de fructose (25% de l'apport calorique !) de façon prolongée induit une résistance à l'insuline, une intolérance glucidique, une hypertriglycéridémie, une adiposité viscérale et mime donc le syndrome métabolique

(7), un effet qui n'est pas retrouvé avec le glucose (24). Cet effet délétère n'est cependant pas observé si le fructose représente moins de 5-10% de l'apport en calories ou moins de 10 g/repas, en particulier s'il est consommé sous forme naturelle (fruits) et non ajoutée (sodas). Pour ces apports raisonnables, le fructose n'est probablement pas plus délétère que le saccharose ou le glucose, d'autant que fructose et glucose sont souvent consommés en quantités parallèles dans les sodas.... (25,26).

Indépendamment du type de sucres présents dans les sodas, la consommation de calories sous forme liquide est souvent responsable d'un moindre effet satiétogène que la même quantité de calories ingérée sous forme solide. Ceci est dû à l'absence de mastication, à la vidange gastrique rapide liée à la consistance liquide et peut-être à une absence de compensation par une réduction de l'apport calorique au cours du repas suivant (27). Ainsi donc, la consommation de calories « liquides » pourrait favoriser la prise de poids. À cela s'ajoute le fait qu'en raison de leur contenu élevé en eau, la consommation de sodas peut être stimulée par la soif et non par le besoin énergétique. S'ils corrigent le déficit hydrique, l'objectif recherché, les sodas positivent la balance énergétique, un effet non-recherché !

Enfin, chez certaines personnes, le sucre ou plutôt la saveur sucrée pourrait générer une forme d'addiction probablement liée à la capacité du sucre à stimuler les circuits nerveux de la récompense, d'où le risque de surconsommation et donc de prise de poids (28). Tous ces facteurs pourraient expliquer pourquoi une consommation importante de sodas peut contribuer à l'obésité et à ses complications métaboliques.

Il faut aussi reconnaître qu'une alimentation riche en sucres ajoutés est généralement associée à une diminution de la consommation d'aliments de haute densité nutritionnelle, c'est-à-dire riche en micronutriments, ce qui peut mener à une alimentation déséquilibrée.

QUELLE QUANTITÉ DE SUCRES AJOUTÉS RECOMMANDER ?

Plusieurs instances de santé publique ont émis des recommandations visant à limiter la consommation de sucres ajoutés. Parmi les plus laxistes, *The Institute of Medicine* (USA) recommande de ne pas dépasser 25% de l'apport calorique total ! A l'opposé, les plus sévères, à savoir, *The Scientific Advisory Committee on Nutrition* (UK, 2015) recommande moins de 5% de l'apport calorique total et *The American Heart Association* (2009) moins de 24 g/j pour une femme et moins de 36 g/j pour un homme. Les plus raisonnables, l'Organisation Mondiale de la Santé et la *Food and Drug Administration* (USA), recommandent un apport en sucres ajoutés de maximum 10% de l'apport calorique quotidien soit 50 g/j pour une femme et 62.5 g/j pour un homme. À titre d'exemple, une cannette de soda ou de jus de fruits (même sans addition de sucres) contient environ 35 grammes de sucres libres ou ajoutés.... (29).

Conditionnement	Prix public
Eperzan® 30mg 4 stylos	98,39€
Eperzan® 50mg 4 stylos	98,39€

Le seul GLP-1 RA hebdomadaire pour vos patients diabétiques de type II, remboursé en ajout à l'insuline basale

Once-weekly
Eperzan®
albiglutide

La simplicité d'une injection/semaine

Une efficacité comparable à l'insuline

- **basale** chez les patients prenant des ADO^{1,2}
- **prandiale** (3x/jour) lors de l'ajout à l'insuline basale^{1,3}

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les réactions au site d'injection.¹

1x/sem.

Stylo à usage unique en injection sous cutanée



Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. 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** : Eperzan

30 mg poudre et solvant pour solution injectable EU/1/13/908/001. Eperzan 50 mg poudre et solvant pour solution injectable EU/1/13/908/002. Classe sucrée en fonction de la teneur en glucides. Code ATC: A10BX13. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: Chaque stylo délivre 30 mg ou 50 mg d'albiglutide par dose de 0,5 ml après reconstitution. L'albiglutide est une protéine de fusion recombinante consistant en 2 copies d'une séquence de 30 acides aminés d'un glucagon-like peptide 1, humain modifié, génétiquement fusionné par séries à l'albumine humaine. L'albiglutide est produit sur des cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Eperzan est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique. **Monothérapie** : Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. **Traitement en association** : En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline basale, quand ceux-ci, associés au régime alimentaire et à l'exercice physique, n'ont pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour les données disponibles sur les différents associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie** : La dose recommandée d'Eperzan est de 30 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée (SC). La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par semaine sur la base de la réponse glycémique individuelle. Quand Eperzan est associé à un traitement en cours par la metformine, la posologie actuelle de metformine peut être maintenue. Une diminution de la dose d'insulino-sécrétagogues (comme les sulfamides) ou d'insuline administrés de façon concomitante peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie lors de l'instauration d'Eperzan (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Effets indésirables"). L'utilisation d'Eperzan ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique particulière. Cependant, en cas d'association à un sulfamide ou à une insuline basale, l'auto-surveillance glycémique peut devenir nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide ou d'insuline basale. Eperzan peut être administré à n'importe quel moment de la journée, sans se préoccuper des repas. Eperzan doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire du moment que la dernière dose a été administrée au moins 4 jours auparavant. Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible dans les 3 jours suivant la dose oubliée. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur prise de médicament à leur jour habituel d'administration. Si plus de 3 jours se sont écoulés depuis l'oubli de la dose, les patients devront attendre et administrer leur prochaine dose hebdomadaire telle que normalement prévue. **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en raison de l'âge. L'expérience clinique chez les patients ≥ 75 ans est très limitée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et modérée (DFGe entre 60 et 89, entre 30 et 59 ml/min/1,73m² respectivement) (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Effets indésirables"). L'expérience chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (<30 ml/min/1,73m²) ou sous dialyse est très limitée et par conséquent Eperzan n'est pas recommandé dans cette population (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Effets indésirables"). **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Il n'y a eu aucune étude chez les patients ayant une insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité d'Eperzan chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Eperzan est destiné à une auto-administration par le patient en injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Chaque stylo injecteur doit être utilisé par une seule personne et est à usage unique. La poudre lyophilisée contenue dans le stylo doit être reconstituée avant l'administration. Pour les instructions complètes sur la reconstitution et l'administration d'Eperzan voir la rubrique "Précautions particulières d'élimination et de manipulation", voir RCP complet, et les instructions d'utilisation insérées dans la notice. Lors de l'utilisation d'Eperzan avec une insuline, chaque médicament doit être administré par une injection séparée. Les deux médicaments ne doivent jamais être mélangés. Il est acceptable d'injecter Eperzan et l'insuline dans la même partie du corps mais les injections ne doivent pas être proches. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients", voir RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** : Il n'y a aucune expérience thérapeutique avec Eperzan chez des patients diabétiques de type 1 et il ne doit pas être utilisé chez ces patients. Eperzan ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acétocétose diabétique. **Pancréatite aiguë** : Utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Dans des essais cliniques, des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés en association avec Eperzan (voir rubrique "Effets indésirables"). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë. Si une pancréatite est suspectée, Eperzan doit être arrêté; si une pancréatite est confirmée, Eperzan ne doit pas être repris. La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. **Hypoglycémie** : Le risque d'hypoglycémie est augmenté quand Eperzan est utilisé en association avec des insulino-sécrétagogues (comme les sulfamides) ou avec l'insuline. Par conséquent, les patients peuvent nécessiter une dose plus faible de sulfamide ou d'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Effets indésirables"). **Maladie gastro-intestinale sévère** : L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Eperzan n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie gastro-intestinale sévère, incluant la gastroparésie sévère, et par conséquent il n'est pas recommandé chez ces patients. **Insuffisance rénale** : Les patients ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de l'albiglutide ont présenté une fréquence plus élevée de diarrhées, de nausées et de vomissements que les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Ces types d'événements gastro-intestinaux (GI) peuvent conduire à une déshydratation et à l'aggravation de la fonction rénale. **Arrêt du traitement** : Après l'arrêt, l'effet d'Eperzan peut perdurer car les taux plasmatiques d'albiglutide diminuent lentement sur environ 3 à 4 semaines. Le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être fait en conséquence, car les effets indésirables peuvent continuer et l'efficacité peut, au moins partiellement, persister jusqu'à ce que les taux d'albiglutide diminuent. **Populations non étudiées** : Il n'y a aucune expérience chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe III-IV telle que définie par la NYHA. Eperzan n'a pas été étudié en association avec l'insuline prandiale, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), ou avec les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). L'expérience de l'albiglutide en association avec les thiazolidinediones seuls, sulfamides + thiazolidinediones et metformine + sulfamides + thiazolidinediones est limitée. **Teneur en sodium** : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,5 ml, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Plus de 2 300 patients ont reçu Eperzan dans 8 études de phase III contrôlées contre placebo ou comparateur actif. Les traitements de fond dans ces études incluaient le régime alimentaire et l'exercice physique, la metformine, les sulfamides, les thiazolidinediones, l'insuline glargine, ou l'association de médicaments antidiabétiques. La durée des études allait de 32 semaines jusqu'à 3 ans. Les

catégories de fréquence des effets indésirables ci-dessous reflètent les données combinées pour les 2 posologies d'Eperzan, 30 mg ou 50 mg par semaine en sous-cutanée. L'effet indésirable le plus grave dans les essais cliniques a été la pancréatite aiguë (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Les effets indésirables les plus fréquents durant les essais cliniques, qui sont survenus chez ≥ 5 % des patients ayant reçu Eperzan ont été des diarrhées, des nausées et des réactions au site d'injection (incluant typiquement rash, érythème ou démangeaisons au site d'injection). **Résumé des effets indésirables** : Ci-dessous présentation des effets indésirables survenus le plus fréquemment parmi les patients traités par Eperzan par rapport aux patients traités par les comparateurs. Les effets indésirables issus d'une analyse poolée de sept études de phase III contrôlées contre placebo et comparateurs actifs sur la totalité de la période de traitement. Les fréquences observées chez les patients sont classées par système d'organes de classe et définies comme suit : très fréquent : ≥ 1/100 ; fréquent : ≥ 1/100 et < 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 et < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations** : Pneumonie (fréquent). **Affections du système immunitaire** : Réaction d'hypersensibilité (Rare). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hypoglycémie (quand Eperzan est utilisé en association avec l'insuline ou un sulfamide) (très fréquent), Hypoglycémie (quand Eperzan est utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine ou la pioglitazone) (fréquent). **Affections cardiaques** : Fibrillation/flutter auriculaire (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Diarrhées, nausées (très fréquent) ; Vomissements, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien (fréquent) ; Pancréatite, obstruction intestinale (peu fréquent). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Réactions au site d'injection (très fréquent). **Description d'effets indésirables sélectionnés** : **Réactions allergiques** : Possibles réactions d'hypersensibilité (par exemple : prurit, érythème), incluant un cas de prurit généralisé et éruption cutanée avec dyspnée ont été rapportés au cours des essais cliniques avec albiglutide. **Pancréatite** : L'incidence des pancréatites (adjudiquées comme probablement liées au traitement) dans les études cliniques a été de 0,3 % pour Eperzan comparé à 0% pour le placebo et de 0,1 % pour les patients ayant reçu les comparateurs (c'est-à-dire liraglutide, pioglitazone, glimepiride, sitagliptine et insuline glargine) avec ou sans traitement de fond antidiabétique supplémentaire (ex. : metformine). **Événements gastro-intestinaux** : Les événements gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment avec Eperzan par rapport aux comparateurs (38 % versus 32 %). Diarrhée (13 % versus 9 %), nausées (12 % versus 11 %), vomissements (5 % versus 4 %) et constipation (5 % versus 4 %) ont été les plus fréquemment rapportés et la majorité des événements sont survenus dans les 6 premiers mois. Les événements gastro-intestinaux avec Eperzan sont survenus plus fréquemment chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe 15 à 59 ml/min/1,73 m²) que chez ceux ayant une insuffisance rénale légère ou une fonction rénale normale. **Réactions au site d'injection** : Les réactions au site d'injection (incluant typiquement rash, érythème ou démangeaisons au site d'injection) sont survenues chez 15 % des patients traités avec Eperzan comparés à 7 % pour l'ensemble des comparateurs et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 2 % de l'ensemble des patients traités avec Eperzan. Généralement, les réactions au site d'injection ont été d'intensité légère et n'ont pas nécessité de traitement. **Immuno-généricité** : Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps sous traitement contre l'albiglutide a été de 4 % (128/934). Aucun de ces anticorps n'a démontré d'activité neutralisante vis à vis de l'albiglutide dans un essai *in vitro*, la formation d'anticorps a été généralement transitoire et n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité (HbA_{1c} et glycémie à jeun (FPG)). Bien que la plupart des patients ayant des réactions au site d'injection étaient négatifs en anticorps (~85 %), les réactions au site d'injection ont été rapportées plus fréquemment chez les patients positifs en anticorps (41 %, N = 116) que chez les patients négatifs en anticorps (14 %, N = 1 927). Ces événements ont été majoritairement d'intensité légère et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, le profil des événements indésirables était généralement similaire entre les patients positifs et négatifs en anticorps. **Hypoglycémie** : Des hypoglycémies sévères ayant requis l'aide d'une autre personne pour la traiter sont survenues peu fréquemment : 0,3 % pour les patients ayant reçu Eperzan et 0,4 % pour les patients ayant reçu un comparateur. La plupart des patients ayant eu des événements d'hypoglycémie sévères dans les études cliniques avaient reçu simultanément un sulfamide ou une insuline et aucun n'a nécessité une hospitalisation ou n'a conduit à l'arrêt du traitement. Quand Eperzan a été utilisé en monothérapie, l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique (< 3,9 mmol/L) a été similaire pour Eperzan 30 mg (2 %), Eperzan 50 mg (1 %) et placebo (3 %). Le taux d'hypoglycémie symptomatique a été supérieur pour Eperzan lorsqu'il a été utilisé en association avec un sulfamide (15 % à 22 %) ou avec l'insuline (18 %) comparé aux associations n'incluant pas de sulfamide ou d'insuline (1 % à 4 %). Parmi les patients randomisés avec d'autres comparateurs, l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique a été de 7 % à 33 % lorsqu'ils ont été associés à un sulfamide ou à une insuline et de 2 % à 4 % lorsqu'ils n'étaient pas associés à ces médicaments. **Pneumonie** : Une pneumonie est survenue chez 2 % des patients ayant reçu Eperzan comparés à 0,8 % des patients dans le groupe des comparateurs. Pour Eperzan, il s'agissait d'épisodes isolés de pneumonie chez des patients participant aux études de 32 semaines à 3 ans d'observation. **Fibrillation/flutter auriculaire** : Une fibrillation/flutter auriculaire est survenue chez 1 % des patients ayant reçu Eperzan et 0,5 % des patients dans le groupe des comparateurs. Aussi bien pour le groupe Eperzan que pour le groupe des comparateurs, les patients ayant eu ces événements étaient généralement des hommes, les plus âgés et ayant une insuffisance rénale. **Fréquence cardiaque** : Dans les études de Phase III chez des patients diabétiques de type 2, de faibles augmentations de la fréquence cardiaque (1 à 2 bpm) ont été observées avec l'albiglutide. Dans une étude approfondie du QT chez des sujets sains, une augmentation de la fréquence cardiaque (de 6 à 8 bpm) a été observée après une administration répétée d'albiglutide 50 mg par rapport aux valeurs à l'inclusion. **Arrêt de traitement** : Dans les essais cliniques ayant duré au moins 2 ans, 8 % des sujets du groupe Eperzan ont arrêté le traitement actif en raison d'événements indésirables comparés aux 6% dans le groupe comparateur. Les événements les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt d'Eperzan ont été des réactions au site d'injection et des événements GI, chacun < 2 %. **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 Eurostat - Rue de l'Industrie 25 - 1050 Bruxelles) - Site internet: www.afssps.be - e-mail: adverse.reactions@afssps.be - Luxembourg - Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg. Site internet: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Carrigrohilly, Carrigrohilly, County Cork, Irlande. **DATE D'APPROBATION DUTEXTE** : 12/2014 (v4). **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale.

Références : 1. EPERZAN® SmPC. - 2. Weissman PN & al. HARMONY 4. Diabetologia. 2014; 57(12): 2475-84. - 3. Rosenstock J & al. Diabet Care. 2014; 37: 1-9. GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ADO = antidiabétique oral.

ER : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo - Avenue Pascal 2-4-6 - 1300 Wavre



**VOUS POUVEZ
LE FAIRE
SANS LANCETTES***

**Bienvenue au système flash
d'auto-surveillance du glucose**

Le temps de la glycémie avec lancettes
et électrodes est révolu†



FreeStyle
Libre
FLASH GLUCOSE MONITORING SYSTEM

Pour en savoir plus www.FreeStyleLibre.be



Pourquoi se piquer quand
il suffit de scanner?†

Abbott
A Promise for Life

* Scanning the sensor does not require lancets.

† A finger prick test using a blood glucose meter is required during times of rapidly changing glucose levels when interstitial fluid glucose levels may not accurately reflect blood glucose levels or if hypoglycaemia or impending hypoglycaemia is reported by the System or when symptoms do not match the System readings.

COMMENT RÉDUIRE L'APPORT EN SUCRES ?

Plusieurs approches peuvent être déployées pour réduire la consommation de sucres ajoutés. Au niveau de l'individu, il y a lieu de donner la préférence aux aliments sous forme naturelle, de privilégier des boissons alternatives aux sodas (eau, café, thé, tisane, eau aromatisée...), de limiter les aliments ultra-processés, éventuellement d'utiliser des édulcorants intenses, d'acheter les petits conditionnements et de lire les étiquettes de composition des aliments. En effet, de nombreux aliments contiennent des quantités insoupçonnées de sucres (jus de fruits, même « sans sucres... », *smoothies*, *energy drinks*, lait chocolaté, céréales petit-déjeuner, sirop d'agave, desserts lactés, ...).

Au niveau de la population, un arsenal de mesures peut être proposé selon l'échelle de Nuffield (30), d'un laisser-faire à une interdiction totale, en passant par tous les stades intermédiaires : informer sur les produits, accroître les choix, changer le produit par défaut, encourager un produit spécifique, décourager un produit spécifique et limiter le choix de produits.

Une question lancinante est de savoir quelle est la part de responsabilité qui revient à l'individu et celle qui revient à la société. Sans nier le rôle crucial de chacun dans le maintien de sa santé, il est légitime que les pouvoirs publics qui assurent une part importante du coût des soins de santé tentent d'agir pour limiter la consommation de sucres ajoutés et ainsi protéger le consommateur. Une piste privilégiée par plusieurs pays est la taxation des sodas sucrés. Le Mexique qui le premier a instauré une taxe de 10% sur les sodas sucrés a vu les ventes de sodas diminuer de 6% durant l'année qui a suivi (31). L'impact de cette mesure dans notre pays risque pourtant d'être moins important. En effet, notre consommation de sodas est largement inférieure à celle du Mexique, champion mondial dans cette catégorie. De plus, l'exemple du tabac montre que ce genre de mesure a un impact et une efficacité discutables. En outre, cette mesure présente le risque de diaboliser certains aliments tout en innocentant d'autres tout aussi délétères pour la santé (jus de fruits, mayonnaise...) et celui d'encourager la consommation d'autres boissons (boissons light, alcool...). Enfin, ne faudrait-il pas viser une approche plus globale de prévention de l'obésité, assortie de conseils positifs et d'alternatives réalistes (taille limitée, accès limité dans les écoles, réduction du contenu en sucre des sodas sucrés (32), étiquetage, ...), évitant ainsi une sur-simplification de la problématique de l'excès de poids... (33) ?

QUE PENSER DES ÉDULCORANTS ?

Les édulcorants sont des substances le plus souvent artificielles conférant un goût sucré et dépourvues de calories (« intense sweeteners »). Les plus utilisés par l'industrie, en particulier pour la production de sodas, sont historiquement la saccharine, et actuellement l'aspartame, l'acésulfame-K, le sucralose et plus récemment les stéviolosides d'origine naturelle. Quelques études observationnelles

ont suggéré que la consommation de certains de ces édulcorants sous forme de sodas pourrait être associée à une prise de poids (34) voire à un risque de diabète sucré (35) et d'hypertension artérielle (36). Cependant, d'autres études, interventionnelles cette fois (CHOICE, DRINK), montrent que la substitution de sodas sucrés par des sodas aux édulcorants (« allégés » ou *light*) diminue le poids corporel (19;20;37) et réduit la stéatose hépatique (38).

Comment expliquer que la consommation de sodas édulcorés puisse induire une prise de poids ? Plusieurs hypothèses ont été avancées. Il est tout d'abord possible que ce ne soit pas la consommation de sodas allégés qui induise une prise de poids mais l'inverse c'est-à-dire que l'obésité favorise la consommation de boissons allégées (relation de causalité inverse). Peut-être s'agit-il d'une distorsion cognitive, à savoir que le fait de consommer des sodas édulcorés déculpabilise le sujet de consommer en parallèle des aliments à haute densité énergétique et/ou des grandes portions. Enfin, il a été suggéré que la consommation de sodas édulcorés ne stimule pas le circuit dopaminergique de la récompense comme le fait la consommation de sucre (39). Dès lors les édulcorants diminueraient la capacité à réguler la prise d'aliments sucrés, avec un effet de compensation par l'ingestion de plus grande quantité d'aliments sucrés.

La toxicité de la plupart des édulcorants aux doses habituellement consommées semble être négligeable en dépit de nombreux risques évoqués régulièrement par la presse. Un travail récent suggère cependant que la consommation de certains édulcorants pourrait engendrer une résistance à l'insuline en modifiant le microbiote intestinal (40). Cette observation mérite certainement une confirmation avant qu'elle n'aboutisse à une révision des recommandations actuelles.

Y-A-T-IL DES RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES POUR LE SUJET DIABÉTIQUE DE TYPE 2 ?

Les recommandations en la matière restent floues. On peut néanmoins proposer de limiter la quantité de glucides à 45% de l'apport calorique quotidien (contre 55%) soit à 225 g pour un apport de 2000 kcal/j, de limiter les sucres ajoutés à 5% (contre 10%) soit 25g/j, d'éviter les boissons sucrées, de privilégier les aliments à faible index glycémique souvent riches en fibres solubles (légumes secs, avoine) et ingérés au cours de repas variés, et de distribuer la quantité de glucides au cours du nyctémère sur trois repas avec 10 à 20% des glucides au petit-déjeuner, 40 à 45% au repas de midi et du soir. La consommation de fructose sous forme de fruits n'exerce aucun effet délétère à la fois sur le contrôle glycémique et les triglycérides pour autant qu'elle ne soit pas excessive (moins de 12% de l'apport calorique).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Il existe indéniablement une association forte entre la consommation de sucres ajoutés, en particulier sous forme de sodas, et plusieurs comorbidités, dont la carie dentaire, l'obésité, le diabète sucré et les maladies cardio-vasculaires. Les mécanismes responsables sont probablement multiples, mais le contenu calorique, la charge glycémique et la consistance liquide semblent jouer un rôle plus important que le contenu en fructose. Les recommandations officielles proposent de réduire la contribution des sucres ajoutés ou libres à 10% voire 5% de l'apport calorique

quotidien. Il y a donc un intérêt à limiter la consommation de sodas sucrés, sans négliger les autres sources de sucres ajoutés, insidieusement cachés dans de nombreux aliments. La substitution des sucres par des édulcorants pourrait être utile dans certaines pathologies. À plus large échelle, l'éducation à un goût moins intensément sucré est capitale. Le consommateur est invité à prêter une plus grande attention aux étiquettes (41) et à éviter les aliments « pièges ». L'efficacité d'une taxe sur les sodas sucrés risque d'être négligeable sur les comorbidités liées à la consommation de sucres ajoutés.

RÉFÉRENCES

1. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014 April;174(4):516-24.
2. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Lim S, Ezzati M, Mozaffarian D. Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. *Circulation* 2015 August 25;132(8):639-66.
3. 2015 - 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015.
4. Note d'information sur l'apport de sucres recommandé pour les adultes et les enfants dans la directive de l'OMS. Organisation mondiale de la Santé. 2015.
5. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015 January;31(1):1-13.
6. Kahn R, Sievenpiper JL. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes?: we have, but the pox on sugar is overwrought and overworked. *Diabetes Care* 2014 April;37(4):957-62.
7. Bray GA, Popkin BM. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes?: health be damned! Pour on the sugar. *Diabetes Care* 2014 April;37(4):950-6.
8. Bes-Rastrollo M, Schulze MB, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Financial conflicts of interest and reporting bias regarding the association between sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review of systematic reviews. *PLoS Med* 2013 December;10(12):e1001578.
9. Brisbois TD, Marsden SL, Anderson GH, Sievenpiper JL. Estimated intakes and sources of total and added sugars in the Canadian diet. *Nutrients* 2014 May;6(5):1899-912.
10. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 February;4(2):174-86.
11. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004 August 25;292(8):927-34.
12. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011 June 23;364(25):2392-404.
13. Te ML, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2013;346:e7492.
14. Siervo M, Montagnese C, Mathers JC, Soroka KR, Stephan BC, Wells JC. Sugar consumption and global prevalence of obesity and hypertension: an ecological analysis. *Public Health Nutr* 2014 March;17(3):587-96.
15. Ma J, McKeown NM, Hwang SJ, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associated With Change of Visceral Adipose Tissue Over 6 Years of Follow-Up. *Circulation* 2016 January 26;133(4):370-7.
16. Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS ONE* 2013;8(2):e57873.
17. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Burley VJ. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2014 September 14;112(5):725-34.
18. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576.
19. Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, Stevens J, Erickson K, Polzien K, et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012 March;95(3):555-63.
20. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012 October 11;367(15):1397-406.
21. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004 August;80(2):348-56.
22. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic

RÉFÉRENCES

- load values: 2008. *Diabetes Care* 2008 December;31(12):2281-3.
23. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr* 2008 December;88(6):1716S-21S.
 24. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009 May;119(5):1322-34.
 25. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Beyene J, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 February 21;156(4):291-304.
 26. Tappy L, Le KA. Health effects of fructose and fructose-containing caloric sweeteners: where do we stand 10 years after the initial whistle blowings? *Curr Diab Rep* 2015 August;15(8):627.
 27. Maersk M, Belza A, Holst JJ, Fenger-Gron M, Pedersen SB, Astrup A, Richelsen B. Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012 April;66(4):523-9.
 28. Tryon MS, Stanhope KL, Epel ES, Mason AE, Brown R, Medici V, et al. Excessive Sugar Consumption May Be a Difficult Habit to Break: A View From the Brain and Body. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 June;100(6):2239-47.
 29. Kumar GS, Pan L, Park S, Lee-Kwan SH, Onufrak S, Blanck HM. Sugar-sweetened beverage consumption among adults -- 18 states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014 August 15;63(32):686-90.
 30. Jebb SA. Carbohydrates and obesity: from evidence to policy in the UK. *Proc Nutr Soc* 2015 August;74(3):215-20.
 31. Colchero MA, Popkin BM, Rivera JA, Ng SW. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. *BMJ* 2016;352:h6704.
 32. Ma Y, He FJ, Yin Y, Hashem KM, MacGregor GA. Gradual reduction of sugar in soft drinks without substitution as a strategy to reduce overweight, obesity, and type 2 diabetes: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 February;4(2):105-14.
 33. Kansagra SM, Kennelly MO, Nonas CA, Curtis CJ, Van WG, Goodman A, Farley TA. Reducing sugary drink consumption: New York City's approach. *Am J Public Health* 2015 April;105(4):e61-e64.
 34. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab* 2013 September;24(9):431-41.
 35. Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, van Woudenberg GJ, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia* 2013 July;56(7):1520-30.
 36. Souza BD, Cunha DB, Pereira RA, Sichieri R. Soft drink consumption, mainly diet ones, is associated with increased blood pressure in adolescents. *J Hypertens* 2015 December 16.
 37. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, Ludwig DS. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012 October 11;367(15):1407-16.
 38. Campos V, Despland C, Brandejsky V, Kreis R, Schneiter P, Chiolero A, et al. Sugar- and artificially sweetened beverages and intrahepatic fat: A randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2015 December;23(12):2335-9.
 39. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav* 2015 December 1;152(Pt B):450-5.
 40. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014 October 9;514(7521):181-6.
 41. Roberto CA, Wong D, Musicus A, Hammond D. The Influence of Sugar-Sweetened Beverage Health Warning Labels on Parents' Choices. *Pediatrics* 2016 January 14.

AFFILIATIONS

1. Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles & Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques, Secteur des Sciences de la Santé, Université catholique de Louvain, Bruxelles
2. Département de Diététique, Haute Ecole Léonard de Vinci, Bruxelles

Correspondance

Pr. JEAN-PAUL THISSEN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

DES BACTÉRIES POUR TRAITER LE DIABÈTE DE TYPE 2 ?

P.D. Cani

L'obésité et le diabète de type 2 sont associés à une inflammation de bas grades. Parmi les nouveaux mécanismes, le lien avec les bactéries intestinales semblent de plus en plus convaincant. Ce microbiote intestinal jouerait un rôle clé dans le déclenchement de l'inflammation et de l'insulino-résistance via différents mécanismes comme par exemple la translocation de bactéries ou encore de composés bactériens avec le développement de l'endotoxémie métabolique.

Certaines bactéries intestinales pourraient aussi contribuer de façon délétère ou au contraire bénéfique à l'amélioration de l'homéostasie glucidique. Parmi les candidats potentiels, le rôle d'*Akkermansia muciniphila* est actuellement investigué.

L'obésité et le surpoids sont classiquement associés à une inflammation de bas grade. Cette inflammation contribue aux développements de l'insulino-résistance, du diabète de type 2 et autres complications cardio-métaboliques. Cette dernière décennie de nombreux travaux ont associé le microbiote intestinal (anciennement appelé: flore intestinale) au développement de ces désordres métaboliques (1,2).

Au cours de ces vingt dernières années, notre laboratoire a contribué à mieux comprendre et élucider comment le microbiote intestinal arrivent à dialoguer avec notre organisme et contribue au développement de l'obésité et ses désordres métaboliques associés (résistance à l'insuline, diabète de type 2, inflammation métabolique, stéatose hépatique non alcoolique (NASH)) (3-5).

ENDOTOXÉMIE MÉTABOLIQUE

Parmi les candidats impliqués dans cette inflammation, nous avons proposé que des constituants de la paroi des bactéries intestinales (grams négative) comme les lipopolysaccharides (LPS) (ou encore appelés endotoxines) joueraient un rôle essentiel dans le déclenchement de certains de ces désordres (6). Les LPS sont des molécules pro-inflammatoires puissantes, produites continuellement par le microbiote intestinal et dont l'absorption est directement liée à l'ingestion de lipides alimentaires (3,7). En effet, les bactéries intestinales contribueraient à l'inflammation associée aux désordres métaboliques par des mécanismes impliquant notamment une augmentation des taux de LPS plasmatiques et que nous avons défini comme étant une « endotoxémie métabolique » (3). L'existence de l'endotoxémie métabolique et son rôle dans le déclenchement de l'inflammation et de l'insulino-résistance associée à l'obésité et au diabète de type-2 a tout d'abord été mis en évidence expérimentalement chez l'animal, mais a ensuite été largement confirmé chez l'homme (3,7-9). D'un point de vue expérimental, nous avons démontré qu'une infusion chronique de LPS mimant l'endotoxémie

Bacteria to treat type 2 diabetes ?

Obesity and Type 2 diabetes are both associated with low-grade inflammation. Among the possible pathomechanisms, their link to intestinal bacteria is becoming increasingly convincing. Evidence suggests that gut microbiota plays a key role in triggering inflammation and insulin resistance through various mechanisms, such as the translocation of bacteria or bacterial components that induces metabolic endotoxemia. Certain intestinal bacteria may also be either deleterious or beneficial to glucose homeostasis. Among these, the specific role of *Akkermansia muciniphila* is currently being investigated.

KEYWORDS

Obesity, diabetes, gut microbiota, *Akkermansia muciniphila*, inflammation

métabolique induit une inflammation et une insulino-résistance associée à une stéatose hépatique.

Par ailleurs, l'invalidation du récepteur au LPS (CD14/Toll-like receptor 4 (TLR-4)) protège contre le développement des différents désordres métaboliques induits par le LPS ou encore un régime riche en graisse.

DIALOGUES ENTRE BACTÉRIES ET CELLULES HÔTES

Plus récemment, nous avons démontré que le dialogue établi entre les bactéries intestinales et les cellules de l'intestin de l'hôte jouait un rôle clé dans le développement de l'obésité et du diabète. En inactivant de façon spécifique (dans les cellules épithéliales de l'intestin) une protéine du système immunitaire inné appelée MyD88¹ permet de réduire l'inflammation, l'insulino-résistance et le diabète de type-2 associés à un régime riche en graisses (10). Cette protection est directement dépendante de la composition et l'activité des bactéries intestinales suggérant donc que les cellules intestinales jouent un rôle clé dans la réponse systémique aux composants du microbiote intestinal.

Dans ce contexte, la fonction barrière de l'intestin est primordiale afin de limiter au maximum le passage de composés indésirables provenant de la lumière intestinale vers la circulation sanguine et les tissus de l'hôte. L'efficacité de cette barrière intestinale est assurée par différents types cellulaires et différents mécanismes (protéines des jonctions serrées, couche de mucus, protéines antimicrobiennes et immunoglobulines, ...) (10).

Parmi les mécanismes potentiellement impliqués dans le dialogue bactéries-hôtes, nous avons découvert que le microbiote intestinal était en étroite interaction avec le système endocannabinoïde (eCB) et ses lipides bioactifs (11,12). En effet, le système eCB est impliqué dans le contrôle de la fonction barrière de l'intestin et certaines bactéries (ou microbiotes intestinaux) seraient associées soit à une protection ou au contraire au déclenchement de désordres de la barrière intestinale pour revue (6).

Plus récemment, nous avons découvert que le système eCB présent dans le tissu adipeux, et plus précisément l'enzyme de synthèse des *N*-acyléthanolamines (NAPE-PLD) exerce un rôle clé sur la régulation du métabolisme énergétique (11). Cette enzyme est impliquée dans la synthèse de molécules bioactives dont certaines sont déjà connues pour leurs effets sur l'inflammation et la régulation de l'appétit.

En utilisant des outils génétiques, nous avons découvert qu'éliminer l'enzyme spécifiquement dans les adipocytes entraîne une obésité et une insulino-résistance. Ceci est

¹ MyD88 ou myeloid differentiation primary response gene 88 est impliquée dans la voie de signalisation de la plupart des TLR's.

associé à une disparition presque complète des cellules beiges indiquant donc une incapacité d'oxyder les graisses. L'absence de NAPE-PLD dans cet organe empêche également le développement des cellules beiges lors d'une exposition au froid empêchant chez ces souris une dépense d'énergie pour produire de la chaleur.

Nos travaux montrent que les animaux n'ayant plus de NAPE-PLD dans le tissu adipeux développent une inflammation associée à une endotoxémie métabolique. En accord avec cette observation la composition des bactéries de l'intestin de ces animaux est également différente.

Ce résultat surprenant suggère donc que le tissu adipeux dialoguerait avec l'intestin et les bactéries. Mais ce dialogue ne se fait pas que dans le sens partant du tissu adipeux vers l'intestin. En effet, transférer les bactéries de l'intestin de ces souris dans des animaux axéniques provoque une diminution du « browning/beiging » et de l'oxydation des graisses, suggérant donc que les bactéries de l'intestin seraient capables de contrôler le métabolisme du tissu adipeux. Nos travaux suggèrent donc que certains lipides bioactifs modifieraient le métabolisme par un dialogue métabolique microbiote-hôte.

UNE PLACE DE CHOIX POUR CERTAINS CANDIDATS ?

Différents travaux ont montré une association entre la composition du microbiote intestinal, le poids corporel ou encore l'hyperglycémie et le diabète de type-2. De nombreuses analyses métagénomiques montrent que certaines bactéries ou familles bactériennes sont augmentées ou diminuées dans les fèces des patients diabétiques de type-2 par rapport à des individus non diabétiques mais, à ce jour il n'existe pas de véritable « listing » fiable pour suggérer un lien causal entre ces observations et le déclenchement du diabète.

Par contre, il existe une autre bactérie appelée *Akkermansia muciniphila* ; qui nous semble être intéressante dans le contexte de désordres métabolique. En effet à plusieurs reprises, cette bactérie a été associée avec le métabolisme énergétique et glucidique. Par exemple, nous avons découvert que cette bactérie était moins présente chez des souris obèses et diabétiques de type 2, et ce quel que soit le modèle, c'est-à-dire génétique ou nutritionnel (13,14). Ensuite, nous avons démontré que l'administration d'*Akkermansia muciniphila* à des animaux obèses et diabétiques permettait de diminuer le gain de poids corporel, d'améliorer la glycémie, l'insulino-résistance, de renforcer la barrière intestinale et de diminuer l'inflammation métabolique (14), d'autres équipes ont récemment confirmé ces observations (15,16).

Chez l'homme, différentes études ont mis en évidence que la présence d'*Akkermansia muciniphila* était inversement corrélée avec le poids corporel ou encore la glycémie (17-19). Notons cependant que l'abondance de cette bactérie

est augmentée par la prise de metformine, ce qui en fait un facteur confondant lors de son investigation dans l'intestin de patients diabétiques de type-2 (20,21).

Nos travaux récents ont mis en évidence que l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* permettrait de prédire la réponse et les améliorations métaboliques d'un patient suite à un régime hypocalorique. Plus précisément, les sujets ayant plus d'*Akkermansia muciniphila* avant l'intervention nutritionnelle sont ceux qui présenteront la meilleure amélioration de la sensibilité à l'insuline, une plus forte diminution du cholestérol total et LDL et du tour de taille. *Akkermansia muciniphila* était également inversement corrélée à la glycémie à jeun mais également à d'autres paramètres ; comme par exemple le rapport hanche/taille et la taille des adipocytes dans le tissu adipeux sous cutané (17).

À ce jour, aucune étude d'intervention n'a pu démontrer si cette bactérie avait potentiellement des effets bénéfiques pour la santé. Cette hypothèse est actuellement en cours d'investigation aux Cliniques universitaires Saint-Luc en

collaboration avec les Professeurs Jean-Paul Thissen, Michel Hermans, Dominique Maiter et le Docteur Audrey Loumaye.

En conclusion, de nombreux travaux sont en cours et sur une période relativement courte d'une décennie, un nombre important d'avancées ont été réalisées. De toute évidence, l'influence du microbiote intestinal sur l'homéostasie glucidique et énergétique est complexe et multifactorielle, cependant certaines pistes pourraient être évoquées pour une prise en charge spécifique du syndrome métabolique. Tant les cibles comme l'immunité ou encore différents métabolites bactériens semblent être particulièrement intéressants. La recherche actuelle encourage le développement de nouvelles cibles thérapeutiques qui seront très probablement personnalisées.

Ce travail est en partie supporté par un ERC Starting Grant 2013 (European Research Council, Starting grant 336452-ENIGMO), un POC ERC grant 2016 (Microbes4U), Fondation Saint-Luc (Prix de la Banque Transatlantique Belgium), le Fonds de la Recherche Scientifique - FNRS for the FRFS-WELBIO grant: WELBIO-CR-2012S-02R.

RÉFÉRENCES

1. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101, 15718-15723.
2. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15, 1546-1558.
3. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772.
4. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10: 729-734.
5. Cani PD, Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60 (1):58-66.
6. Cani PD, Plovier H, Van Hul MV, Geurts L, Delzenne NM, Druart C, Everard A. Endocannabinoids [mdash] at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nature Rev Endocrinol* 2016 Mar;12(3):133-43..
7. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87: 1219-1223.
8. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen, K, Pussinen PJ, Syrjanen J, Forsblom C, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care* 2011; 34: 1809-1815.
9. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 392-397.
10. Everard A, Geurts L, Caesar R, Van Hul M, Matamoros S, Duparc T, et al. Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nature communications* 2014; 5 : 5648.
11. Geurts L, Everard A, Van Hul M, Essaghir A, Duparc T, Matamoros S, et al. Adipose tissue NAPE-PLD controls fat mass development by altering the browning process and gut microbiota. *Nature communications* 2015; 6: 6495.
12. Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392.
13. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011; 60: 2775-2786.
14. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9066-9071.
15. Org E, Parks BW, Joo JW, Emert B, Schwartzman W, Kang EY, et al. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 2015; 25(10):1558-69.
16. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, Bae JW. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014; 63: 727-735.
17. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016 Mar;65(3):426-36.

RÉFÉRENCES

18. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, *et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546.
19. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, *et al.* Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One* 2013; 8: e71108.
20. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier, E, Sunagawa S, *et al.* Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015; 528 : 262-266.
21. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60.

Correspondance

Pr. PATRICE CANI

Research Associate FRS-FNRS
Université catholique de Louvain
Louvain Drug Research Institute,
WELBIO (Walloon Excellence in Life sciences and
BIOTEchnology)
Metabolism and Nutrition research group
Avenue E. Mounier, 73/B1.73.11
B-1200 Brussels, Belgium
Email: patrice.cani@uclouvain.be
Twitter: @MicrObesity

QUE FAIRE DEVANT UNE AUGMENTATION ISOLÉE DE LA CONCENTRATION EN PARATHORMONE (PTH) ?

J.C. Souberbielle

Une augmentation isolée de la concentration sérique de l'hormone parathyroïdienne (PTH), en l'absence d'anomalies conjointes de la calcémie et de la phosphatémie, est une constatation fréquente en pratique clinique. Elle reflète le plus souvent une situation d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS), mais peut être aussi causée par une hyperparathyroïdie primaire (HPTP) "normocalcémique".

Le but de cet article est de discuter de l'approche diagnostique d'une augmentation de la concentration sérique de PTH chez un patient avec normocalcémie et normophosphatémie. La détection de cette anomalie biologique est fréquente dans la pratique clinique, d'autant plus que les valeurs de référence établies pour la PTH et utilisées par les laboratoires cliniques le sont chez des sujets ayant une fonction rénale normale et des taux suffisants en vitamine D. La première étape dans cette démarche diagnostique sera d'éliminer une cause d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS). Parmi celles-ci, les plus fréquentes sont la carence en vitamine D, un apport très faible en calcium, l'insuffisance rénale, une malabsorption, des médicaments interférant avec le métabolisme du calcium ou le métabolisme osseux (sels de lithium, traitements anti-résorption de l'ostéoporose), ou encore une hypercalciurie due à une fuite rénale de calcium. Si aucune cause d'HPTS n'est mise en évidence, le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) normocalcémique doit être envisagé. Un test de charge en calcium est un outil très utile pour ce diagnostic si ce test montre que la PTH sérique n'est pas suffisamment diminuée alors que la calcémie ionisée monte franchement au-dessus de la limite supérieure de la normale. Chez un patient normocalcémique avec une concentration de PTH sérique élevée et une hypercalciurie, un test de provocation thiazidique peut aider à différencier une HPTS due à une fuite rénale de calcium d'une HPTP normocalcémique. Au-delà de la discussion de cette entité, nous discutons aussi des avantages et des difficultés de mesurer et interpréter la calcémie ionisée et la calciurie de 24 heures.

What to do in case of isolated increased parathyroid hormone (PTH) levels?

This article aims to discuss the diagnostic approach to increased serum parathyroid hormone (PTH) levels in normocalcemic, normophosphatemic patients. This biological disorder is commonly detected in routine practice, especially given that the established PTH reference values used by clinical laboratories refer to subjects with adequate vitamin D levels and a normal renal function. The first diagnostic step consists in ruling out a cause of secondary hyperparathyroidism (SHPT). Among these, the most frequent include vitamin D deficiency, very low calcium intake, impaired renal function, malabsorption, drugs interfering with calcium/bone metabolism (e.g., lithium salts and antiresorptive therapies for osteoporosis), and renal leak hypercalciuria. If no cause of SHPT is found, the diagnosis of normocalcemic primary hyperparathyroidism (PHPT) should be considered. A calcium load test is a very useful tool for diagnosing this condition, which is characterized by a serum PTH being not sufficiently decreased while calcemia rises frankly above the upper normal limit. In normocalcemic patients with hypercalciuria and high serum PTH levels, a thiazide challenge test may help differentiate SHPT due to a renal calcium leak from normocalcemic PHPT. In addition to these diagnostic considerations, the article also discusses the advantages and difficulties of measuring and interpreting ionized calcemia and 24-hour calciuria.

KEYWORDS

Parathyroid hormone, vitamin D, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, hypercalciuriamellitus, cardiovascular diseases

Une augmentation isolée de la concentration sérique de l'hormone parathyroïdienne (PTH) (à savoir associée à des taux sériques normaux de calcium et de phosphate) est une constatation fréquente dans la pratique clinique de routine. Elle reflète le plus souvent une situation d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS), mais peut être aussi causée par une hyperparathyroïdie primaire (HPTP) «normocalcémique». Avant d'aller plus loin et discuter de la prise en charge de cette situation biologique, nous croyons qu'une question importante doit être abordée.

COMMENT LES VALEURS DE RÉFÉRENCE DE PTH SONT (OU DEVRAIENT ÊTRE) ÉTABLIES, ET SONT-ELLES COMPARABLES D'UN LABORATOIRE À L'AUTRE ?

En supposant que «PTH élevée» signifie un niveau sérique de PTH au dessus de la limite supérieure des valeurs de référence, c'est en effet une question importante pour éclairer le présent article.

La première étape dans l'établissement des valeurs de référence des taux sériques de PTH est de recruter une population de référence en bonne santé. Les critères d'exclusion pour cette population peuvent être définis comme toute situation pouvant induire une augmentation ou une diminution de la concentration en PTH. Certaines de ces conditions telles que l'utilisation d'un traitement et / ou l'existence d'une maladie symptomatique sont facilement identifiables à l'inclusion, mais d'autres sont souvent asymptomatiques et peuvent être ignorées si elles ne sont pas recherchées. Parmi ces conditions, l'insuffisance en vitamine D (taux sérique diminué de 25-hydroxy-vitamine D [25-OH-D]) est très fréquente dans la population générale (1) et devrait donc être répandue dans un groupe apparemment en bonne santé. Si l'on admet que l'insuffisance en vitamine D peut induire une augmentation de la sécrétion de PTH, et que les concentrations sériques de PTH vont diminuer (se normaliser) lorsque ces patients reçoivent de la vitamine D (2), il est alors logique d'exclure les sujets avec insuffisance en vitamine D pour constituer une population de référence destinée à établir des données normatives pour les taux sérique de PTH. Ce point a été fortement recommandé dans les deux consensus les plus récents sur le diagnostic et le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique (HPTP) publiés en 2009 (3) et en 2014 (4). Cependant, comme l'insuffisance en vitamine D est généralement asymptomatique, l'exclusion d'une insuffisance en vitamine D dans ces groupes de référence nécessite de mesurer préalablement le niveau de 25OHD chez tous les sujets, une pratique qui complique grandement la mise en place de valeurs de référence et n'a pas été prise en compte dans la plupart des études précédentes qui ont fourni des valeurs de référence de PTH sérique pour différents dosages immunologiques (5-9). En faisant cela, cependant, nous avons démontré dans plusieurs études que l'exclusion des sujets déficients en 25OHD diminue la limite supérieure normale de PTH sérique de l'ordre de 20 à 35% selon l'essai considéré (1, 10-13).

Un point qui mérite réflexion est le seuil de 25OHD en dessous duquel la concentration peut être considérée comme «faible». En effet, au moins deux seuils de 25OHD, 20 et 30 ng/ml font l'objet d'un débat. Le seuil à 20 ng/ml est soutenu par l'Institut de Médecine (IOM) qui cible la population générale en bonne santé afin de définir les apports optimaux en vitamine D (14). Le seuil de 30 ng/ml est soutenu par l'Endocrine Society et est destiné à la prise en charge des patients (15). À notre avis, ce seuil de 30 ng/ml est celui qui doit être utilisé lors du recrutement de sujets non déficients en vitamine D pour établir les valeurs normales de PTH. Cela ne veut pas dire que nous pensons que tout le monde a besoin d'une concentration de 25OHD au-dessus de 30 ng/ml, mais plutôt que de nombreux rapports et méta-analyses ont conclu que la concentration de PTH peut encore être élevée chez certains sujets si leur concentration de 25OHD est inférieure à 28-32 ng/ml (14,16), et diminue lorsqu'on administre de la vitamine D à ces sujets (2,17).

Un autre point qui doit être pris en compte dans les critères d'inclusion pour établir des valeurs de référence de PTH est la fonction rénale. Il est généralement admis que la PTH peut augmenter chez certains patients lorsque le taux de filtration glomérulaire estimé (GFR) est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (18). Cette diminution du GFR peut être présente mais ignorée chez certains sujets apparemment en bonne santé, en particulier chez ceux âgés de plus de 60 ans. Dans un article récent (12), nous avons comparé la fourchette de référence de PTH fournies par les fabricants de 10 kits de PTH commerciaux à ceux obtenus dans un groupe apparemment en bonne santé de 240 sujets adultes (120 femmes, 120 hommes) avec une 25OHD concentration sérique > 30 ng/ml et une filtration glomérulaire > 60 ml/min/1,73 m² (MDRD). Comme le montre le **tableau 1** pour chacun des 10 kits de PTH, la valeur supérieure de l'intervalle de référence est inférieure à celle fournie par le fabricant. Il faut souligner que dans cette étude, ainsi que dans nos études précédentes sur le même sujet (1; 10-13), les échantillons de sang ont été obtenus le matin après une nuit de jeûne. Ce point est important puisque la limite supérieure de PTH dérivée de mesures chez des personnes en bonne santé mais non à jeun et sur une plus grande période de temps était plus élevée que dans nos études (19).

Une autre question concernant les valeurs de référence de PTH est de savoir si la population de référence devrait être stratifiée en fonction de divers facteurs tels que l'âge, le sexe, le statut ménopausique, l'indice de masse corporelle et la race. En effet, il a été rapporté par exemple que la PTH sérique est plus élevée chez les sujets de race noire que chez les sujets de race blanche (20), chez les personnes en surpoids par rapport aux personnes maigres (1), et chez les personnes âgées vs. les jeunes (21). Cependant, le taux de 25OHD est également généralement inférieur chez les sujets de race noire (20), les personnes en surpoids (1), et les personnes âgées (21), ce qui peut expliquer en partie les concentrations plus élevées de PTH dans ces catégories de sujets.

Tableau 1. Intervalles de références (ng/l) proposés par divers fabricants de kits de dosages de PTH comparés aux intervalles de références établis dans notre laboratoire avec les mêmes kits en utilisant un groupe de 240 sujets contrôles en bonne santé (120 hommes, 120 femmes) avec une concentration de 25-OH vitamine D >30 ng/ml et un taux de filtration glomérulaire (formule MDRD) > 60 ml/min/1,73 m². Pour toutes les méthodes de dosage, notre valeur limite supérieure de la normale est plus basse que celle donnée par la firme. La différence est parfois minimale (Architect, Vitros), mais aussi parfois importante (Access 2). Le plus souvent, elle est de l'ordre de 25-30 %. La conclusion évidente est que, selon l'intervalle normal considéré, un sujet peut avoir une concentration de PTH normale (intervalle normal du fabricant) ou élevée (notre intervalle normal) et ce bien que la même méthode de dosage soit utilisée (10).

Type de dosage (fabricant)	Intervalle normal pour le fabricant	Notre intervalle normal
Dosages de 2^{ème} génération		
Architect® (Abbott)	15-68	16-65
Immulite® (Siemens)	12-65	0.5-50
Vitros® (Ortho-Clinical)	7.5-53	11-48
Liaison N-tact® (DiaSorin)	17.3-73	21-68
TiPTH® (Scantibodies)	14-66	8-50
Elecsys® (Roche Diagnostics)	15-65	14-50
DiaSorin® (DiaSorin)	13-54	7-36
Access 2® (Beckman-Coulter)	12-88	10-47
Dosages de 3^{ème} génération		
CA-PTH® (Scantibodies)	5-39	7-31
Liaison® 3ème G (DiaSorin)	5.5-38	5-26

Comme souligné ci-dessus, utiliser des valeurs de référence de PTH qui prennent en compte le statut en vitamine D va diminuer la limite supérieure de la normale par rapport à ce qui est généralement obtenu dans une population générale apparemment en bonne santé. La conséquence évidente est que des concentrations supérieures à la normale sont observées plus fréquemment en pratique clinique. D'une part, ceci permet d'améliorer la sensibilité diagnostique de la mesure de PTH chez des patients avec une HPTP ou une HPTS, mais, d'autre part, ceci peut réduire la spécificité du dosage (à savoir trouver une concentration «élevée» de PTH chez des patients sans sécrétion accrue de PTH). Cependant, dans une étude publiée il y a plus de 10 ans, nous avons montré que les valeurs de référence de PTH établies chez les sujets non-déficients en vitamine D n'induisaient pas de diminution de la spécificité du diagnostic, en montrant qu'il n'y avait pas plus de 3% de personnes avec PTH supérieure à la normale chez 360 patients ostéoporotiques consécutifs pour lesquels aucune raison n'avait été objectivée pour l'existence d'une hyperparathyroïdie après examen de leur dossier médical et évaluation biologique approfondie (22).

QUELS PARAMÈTRES BIOLOGIQUES DEVRAIENT ÊTRE INCLUS DANS UNE EXPLORATION DU MÉTABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE?

La réponse à cette question n'est pas simple. Les perturbations du métabolisme phospho-calcique sont potentiellement nombreuses et le défi est de déterminer un panel de paramètres biologiques capable de détecter un maximum d'anomalies à un coût minime. Une exploration de première ligne peut comprendre la calcémie, la phosphatémie, la PTH, et la 25OHD, la calciurie de 24 heures étant ajoutée chez les patients présentant des antécédents de lithiase urinaire. La mesure de la créatinine sérique et le calcul du GFR devraient être inclus systématiquement. Une exploration de «deuxième ligne» ne sera effectuée que si une anomalie est détectée dans l'exploration de première ligne (y compris une élévation isolée de la PTH), sans qu'il soit possible de proposer un diagnostic définitif. Dans ce cas, il est obligatoire pour une interprétation optimale des résultats de mesurer à nouveau les paramètres de première ligne. Les paramètres supplémentaires seront la calciurie de 24 heures, la phosphaturie et la créatininurie de 24h (ce qui

permet le calcul du rapport TmP/GFR (*cf. infra*), la phosphatase alcaline sérique, la TSH et le magnésium. Les apports alimentaires en calcium devraient idéalement être évalués. Le calcium ionisé, le taux de FGF23, et la (1,25)₂ vitamine D ou calcitriol sont des outils importants, mais leurs dosages sont difficiles à réaliser et doivent être réservés à des laboratoires spécialisés. Si nécessaire, une exploration plus poussée du métabolisme phosphocalcique devra être réalisée, de préférence dans une unité clinique spécialisée dans le métabolisme minéral osseux.

Le bilan phospho-calcique sera toujours réalisé le matin, après une nuit de jeûne, à l'exception d'une situation d'urgence (à savoir des symptômes aigus d'hyper- ou d'hypocalcémie). En effet, l'ingestion d'aliments qui contiennent des quantités importantes de calcium va augmenter la calcémie et diminuer la PTH. Le sel, les protéines ainsi que les glucides peuvent augmenter la calciurie. En outre, la calcémie, la PTH, et la phosphorémie subissent des variations circadiennes marquées. Les paragraphes suivants soulignent quelques points qui devraient être pris en compte lors de l'interprétation des paramètres biochimiques les plus courants.

La calcémie

La concentration en calcium sérique total est le paramètre principal. Elle correspond à la somme du calcium ionisé (environ 50%), du calcium complexé à différents anions (environ 5%), et du calcium lié aux protéines, essentiellement l'albumine (environ 45%). Seul le calcium ionisé (la fraction «active») est étroitement régulé. En cas d'hyper- ou d'hypoalbuminémie, des divergences entre la calcémie ionisée et la calcémie totale peuvent se produire et il est fréquent d'utiliser une formule pour corriger la calcémie totale en fonction de l'albuminémie (exemple : calcémie corrigée (mg/dl) = calcémie mesurée (mg/dl) + 0,8 x (4,0 – albumine sérique (g/dl)).

La concentration en calcium ionisé est cependant fortement influencée par le pH. Ainsi, l'affinité du calcium pour l'albumine augmente lorsque le pH augmente, et diminue lorsque le pH diminue. En assumant que les valeurs d'albumine et de calcium soient les mêmes, la calcémie ionisée sera plus faible en cas d'alcalose et plus importante en cas d'acidose. La calcémie ionisée au pH du patient est le «Gold Standard», mais sa mesure nécessite des conditions strictes dans la prise de l'échantillon (en évitant l'utilisation du garrot) et des précautions pré-analytiques particulières, en particulier le respect de l'anaérobiose. Il est possible d'obtenir du laboratoire une mesure de la calcémie ionisée à un pH ajusté de 7,40 (pH théorique). Toutefois, cette correction n'est pas valable dans le cas de troubles acido-basiques, comme par exemple chez les patients atteints de maladie rénale chronique (23). Cela dit, la calcémie ionisée reste le «Gold Standard» pour évaluer les troubles du métabolisme du calcium (24). En supposant que les conditions pré-analytiques et analytiques aient été adéquates, les patients avec un calcium ionisé faible ou élevé (même légèrement) doivent être considérés comme

étant hypo- et hypercalcémiques, respectivement. Par conséquent, ils ne correspondent pas à la situation examinée dans le présent article (= PTH augmentée de manière isolée), même si leur calcémie totale corrigée est normale.

La calciurie

La calciurie peut être mesurée sur une collecte urinaire de 24 heures (dans ce cas, elle représente l'absorption intestinale du calcium), ou sur la deuxième miction du matin obtenue après une nuit de jeûne (dans ce cas, elle est exprimée en pourcentage de la créatininurie et représente un indice de la résorption osseuse, le calcium mesuré ne pouvant provenir que de l'os). La calciurie de 24 heures est exprimée en mg/24 h ou mieux en mg/kg/24 heures. Les valeurs normales pour les hommes et les femmes sont $< 4 \text{ mg/kg/24h}$. Il faut souligner que cette «norme» a été établie chez les sujets normaux dont l'apport en calcium était proche de 1000 mg/jour (25). En cas d'apport très faible en calcium alimentaire, une calciurie de 24 heures de 4 mg/kg/24 heures devrait être considérée comme une hypercalciurie franche. Il est donc important d'évaluer l'apport en calcium le jour de la collecte de 24 heures, ce qui est difficile en routine et rarement fait. Il est également intéressant de mesurer le sodium urinaire et l'urée. Un régime riche en sel ou en protéines peut augmenter la calciurie. Si l'on ajoute à ces points la difficulté d'obtenir une collecte urinaire de 24 heures fiable, il devient évident que l'interprétation de la calciurie n'est pas si facile.

La phosphatémie et la phosphaturie

Il faut éviter d'utiliser des échantillons de sang hémolysés pour la mesure de la phosphatémie en raison de la forte teneur en phosphate des globules rouges. Contrairement à la calcémie qui est stable tout au long de la vie, des valeurs de référence pour la phosphatémie (ou phosphorémie) varient avec l'âge (typiquement: 1,50-2,30 mmol/L chez les nouveau-nés de moins que d'un mois; 1,50-2,00 mmol/L de 1 mois à 2 ans; 1,40-1,70 mmol/L de 2 à 12 ans; 1,00-1,50 mmol/L de 12 à 16 ans et 0,80-1,40 mmol/L chez les adultes).

La phosphaturie devrait être mesurée en cas d'hypophosphatémie, afin de déterminer si cette anomalie est due à une fuite rénale ou à une autre cause. Dans cette situation, plutôt que la seule phosphaturie, il est recommandé de calculer le taux de réabsorption du phosphore (TRP) ou mieux le rapport TmP/GFR. Ainsi, chez un patient avec phosphore abaissé, un faible rapport TmP/GFR signe l'origine rénale de cette hypophosphatémie.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE ÉLEVATION ISOLÉE DE LA PTH

Comme indiqué ci-dessus, la limite supérieure des valeurs de référence de PTH dérivées d'individus normaux, non-déficients en vitamine D et avec une fonction rénale normale, est généralement plus faible que la limite

proposée par la plupart des laboratoires. L'utilisation des premières valeurs de référence peut donc induire une détection plus fréquente de taux élevés de PTH sérique alors que les patients sont normocalcémiques. Dans la plupart des cas, cette élévation est modérée et reflète une hyperparathyroïdie secondaire (HPTS). La première étape sera de rechercher les causes de cette HPTS. En fait, n'importe quel facteur entraînant une tendance à la diminution du calcium peut être responsable d'une augmentation de la sécrétion de PTH (les concentrations de celle-ci pouvant toutefois rester dans les normes).

Première étape dans la démarche diagnostique d'une augmentation de la PTH isolée: éliminer les causes d'HPTS

Une augmentation secondaire de la PTH (pour compenser une diminution de la calcémie) peut avoir de très nombreuses causes. Les plus courantes sont énumérées ci-dessous.

La déficience/l'insuffisance en vitamine D.

En théorie, la 25OH vitamine D a été mesurée dans l'exploration de première ligne. Si cela n'avait pas été le cas, alors elle doit être mesurée dans un deuxième temps. Pour exclure une insuffisance en vitamine D responsable d'une augmentation de la concentration de PTH, il faut que le taux de 25OHD soit au minimum au-dessus de 30 ng/ml (26). Si la concentration de 25OHD est inférieure à ce seuil, il est conseillé de substituer le patient avec des quantités importantes de vitamine D3 pendant une courte période et de tester ensuite à nouveau le statut en vitamine D et la PTH après cette période de réplétion. Il faut souligner que la normalisation de la concentration de PTH peut prendre un certain temps et que l'optimisation de l'apport en calcium est également indispensable.

Un apport en calcium insuffisant.

Il est important d'évaluer les apports en calcium au moyen d'un questionnaire alimentaire (beaucoup sont disponibles librement sur Internet) et de modifier éventuellement le régime alimentaire ou prescrire des suppléments de calcium en cas d'apport insuffisant.

Une malabsorption.

Ce groupe inclut parmi d'autres conditions la maladie cœliaque (il faut mesurer les anticorps anti-transglutaminase), la mucoviscidose, une maladie intestinale inflammatoire, et la chirurgie bariatrique malabsorptive (bypass).

Une insuffisance rénale.

Dès que le GFR diminue en dessous de 60 ml/min/1,73 m², la PTH peut augmenter chez certains patients (et ceci bien avant une augmentation de la phosphorémie ou une diminution de la calcémie) (27).

Une hypomagnésémie.

Alors que l'hypomagnésémie peut être responsable d'une hypoparathyroïdie transitoire, elle est également capable d'induire une résistance à la PTH chez certains patients (la phosphorémie est généralement normale haute dans ces cas) (28).

Une pseudohypoparathyroïdie.

Alors que la calcémie est généralement abaissée et la phosphorémie généralement élevée chez les patients atteints de pseudohypoparathyroïdie, ils peuvent être normaux (calcémie normale basse et phosphorémie normale haute) chez certains patients qui n'ont alors comme anomalie biologique qu'un taux de PTH élevé, signant une résistance à l'action de cette hormone (29).

Le « Hungry bone syndrome ».

C'est une situation fréquente après chirurgie parathyroïdienne ou thyroïdienne qui se résout habituellement avec des doses élevées de calcium et de vitamine D prescrites durant une courte période.

Des médicaments pouvant induire une augmentation de la PTH.

En plus des sels de lithium qui peuvent augmenter la PTH en créant une diminution de la sensibilité du senseur au calcium, tous les médicaments anti-résorption osseuse peuvent également induire une augmentation de la sécrétion de PTH en raison d'une diminution du flux de calcium de l'os vers le plasma. Les médicaments les plus puissants contre la résorption osseuse (AC anti-RANK ligand, bisphosphonates) sont plus susceptibles de le faire, mais des médicaments moins puissants tels que le raloxifène pourraient également produire cet effet chez de rares patients. Il est donc important, chez les patients avec des fractures et/ou une densité minérale osseuse basse, d'exclure une cause secondaire d'ostéoporose et de prescrire une exploration biologique avant le début d'un traitement inhibiteur de la résorption. Il est également important de souligner que les bisphosphonates ont des effets rémanents marqués, qui peuvent durer pendant une longue période après la fin du traitement. En d'autres termes, une PTH modérément augmentée chez un patient qui a arrêté un traitement par bisphosphonates depuis quelques semaines (voire quelques mois) peut être expliquée par l'effet à long terme du médicament.

Une hypercalciurie due à une fuite rénale de calcium.

De nombreuses anomalies tubulaires peuvent causer une hypercalciurie par un défaut de la réabsorption rénale du calcium et ainsi induire une tendance à l'hypocalcémie, qui, invariablement, sera compensée par une augmentation de la PTH. Cette situation, d'abord nommé hypercalciurie «rénale», peut être causée par des médicaments tels que les diurétiques de l'anse, une consommation excessive de

sel, un excès de la consommation de thé ou de café, par des défauts génétiques (de nombreuses mutations de gènes tels que la paracelline 1, CLCN5, TRPV5, OCRL1, NPT2c, NKCC2, ROMK1,... ont été identifiées comme pouvant donner une hypercalciurie, souvent associée à diverses autres anomalies complexes), ou peut être «idiopathique». Les diurétiques thiazidiques sont souvent efficaces dans la réduction ou même la normalisation de la calciurie.

Les causes rares de (possible) HPTS, telles que la maladie de Paget, l'hypothyroïdie sévère, ... devraient également être exclues.

Deuxième étape dans la démarche diagnostique d'une augmentation de la PTH isolée: Si aucune cause d'HPTS n'a été identifiée et que la calcémie est dans la moitié supérieure des valeurs normales, le diagnostic d'hyperparathyroïdie normocalcémique doit être suspecté

Outre la présentation classique avec hypercalcémie, l'hyperparathyroïdie (HPT) normocalcémique (calcémie totale et ionisée normales) est une variante reconnue de l'HPT primaire (HPTP) (30). Deux théories différentes ont été proposées pour expliquer la normocalcémie dans cette situation. Lowe *et al* ont émis l'hypothèse que ces patients présentent une phase initiale de la maladie et ne sont pas encore hypercalcémiques (31). Maruani *et al*, dans une étude élégante, ont démontré qu'une proportion importante des patients atteints d'HPTP normocalcémique présentent une résistance des organes cibles aux effets hypercalcémisants de la PTH (32). Depuis ces premières publications, plusieurs rapports ont décrit ce phénotype (33) et une étude récente a même suggéré qu'il pourrait être beaucoup plus fréquent que pensé initialement, même si toutes les causes d'HPTS ont été soigneusement exclues (34). Dans les dernières recommandations sur le diagnostic et le traitement des HPTP asymptomatiques, il est recommandé de surveiller les patients atteints d'HPTP normocalcémique de la même manière que les patients avec hypercalcémie, et donc de proposer la chirurgie parathyroïdienne à ceux qui présentent un ou plusieurs critères de parathyroïdectomie (4). Nous sommes d'accord avec cette recommandation d'autant plus que nous avons récemment montré que les patients souffrant d'HPTP normocalcémique et d'ostéoporose voyaient leur densité minérale osseuse augmenter au cours de l'année suivant la parathyroïdectomie dans la même mesure que les patients avec HPTP et hypercalcémie (35).

Cependant, le diagnostic définitif d'HPTP normocalcémique est difficile. L'évaluation du calcium ionisé est importante car il est fréquent de trouver une calcémie ionisée légèrement élevée chez un patient avec une calcémie totale normale et un niveau élevé de PTH (24). Dans ce cas, le patient peut être classé comme ayant une HPTP hypercalcémique, et ne correspond donc plus aux sujets dont il est question dans le présent article. Une attention particulière doit être portée aux patients avec une calcémie normale, une PTH élevée, et une calciurie augmentée. Dans cette situation, nous proposons généralement un test de

provocation par thiazide dans le but de différencier une HPTP normocalcémique et une HPTS secondaire à une fuite rénale de calcium. Ce test est décrit en détail dans la référence (36). Après deux semaines de traitement thiazidique (50 mg de chlorthalidone/jour), une nouvelle série de tests de laboratoire est effectuée. Si l'hypercalciurie initiale était due à une fuite rénale de calcium, la calciurie et la PTH seront considérablement réduites (et souvent normalisées) sans hypercalcémie. Si l'hypercalciurie initiale était due à une HPTP normocalcémique, l'hypercalcémie est généralement révélée par le test, avec seulement une diminution modérée de la concentration de PTH qui demeure généralement élevée. Il faut noter que la consommation de sel doit être strictement limitée au cours de la période de traitement thiazidique pour que le test soit valide.

Dans les autres situations de PTH élevée et calcémie normale, et après exclusion des causes d'HPTS (ou si le test au thiazide n'a pas permis de tirer une conclusion définitive), un test de charge en calcium doit être effectué. Le but de ce test est d'amener la calcémie (de préférence ionisée) nettement au-dessus de la limite supérieure de la normale, et d'évaluer la façon dont la sécrétion de PTH est inhibée. Dans notre pratique, nous effectuons un test oral de charge en calcium avec 1 gr calcium élémentaire (plusieurs protocoles ont été publiés (32, 37-41) et nous mesurons le calcium sérique total et ionisé ainsi que la PTH deux ou 3 heures plus tard. Si le sérum calcium ionisé n'a pas atteint la concentration cible (de 1,35 à 1,40 mmol/L au moins), nous procédons à une perfusion iv lente de calcium (2 mg/kg de calcium élémentaire) et nous mesurons à nouveau calcium et PTH (35). Il faut souligner que, même en cas d'HPTP franche, la PTH peut diminuer de façon significative au cours du test de charge de calcium. Cependant, dans ces cas, la PTH sérique n'est pas assez inhibée et reste supérieure à la médiane des valeurs de référence. Une limite à l'interprétation de ce test est l'existence d'une zone grise, certains patients réduisant leur PTH de manière significative, mais pas assez pour exclure définitivement une HPTP (à savoir entre la valeur normale inférieure et la médiane).

Il faut aussi noter qu'il n'y a pas de valeurs de référence publiées de PTH qui soient adaptées aux différents niveaux d'hypercalcémie. Au lieu d'utiliser des valeurs de référence «statiques» pour la PTH sérique, établies comme décrit dans le premier paragraphe du présent article, un autre mode de calcul a été proposé par Lepage *et al* (42). Ces auteurs ont déterminé des intervalles «dynamiques» de référence de PTH obtenus chez des sujets normaux chez lesquels le calcium sérique a été profondément modifié, soit diminué (par perfusion de Na₂-EDTA) ou augmenté (par perfusion de CaCl₂). Ces valeurs de référence «dynamiques» pourraient améliorer de façon significative la sensibilité diagnostique de la mesure de la PTH en optimisant l'évaluation de l'adéquation entre la PTH sérique et les concentrations de calcium. Une autre façon d'améliorer la performance diagnostique du test de charge de calcium serait d'établir les variations de la PTH en fonction de la calcémie ionisée dans un grand groupe de sujets sains chez qui un test de charge

de calcium est effectué, soit par voie orale ou par voie iv. Certaines études antérieures ont inclus un groupe témoin qui a reçu une charge orale de calcium, mais, malheureusement, ces groupes étaient de petite taille avec la calcémie ionisée pas toujours franchement élevée au cours du test (39-41). Enfin, il convient de garder à l'esprit qu'il y a une énorme variabilité inter-méthodes dans les résultats des dosages de PTH (12), de sorte que ces études devraient être reproduites en utilisant divers kits de PTH.

CONCLUSIONS

Chez les patients normocalcémiques avec fractures de fragilité, une densité minérale osseuse basse, des calculs rénaux ou une néphrocalcinose, la recherche d'une étiologie responsable d'une PTH augmentée de manière isolée est utile. Elle nécessite d'écarter les différentes causes d'HPTS et, si aucune n'est détectée, d'effectuer

un test de charge en calcium pour diagnostiquer une HPTP normocalcémique. Il est important de souligner que, si une carence en vitamine D est détectée au cours de la «première ligne» d'évaluation biologique chez un patient normocalcémique avec PTH élevée, les mesures de calcémie, phosphorémie et PTH doivent être répétées après correction du déficit en vitamine D, car une autre cause d'HPTS peut ainsi être diagnostiquée (la PTH reste élevée) ou une HPTP peut être révélée (le patient devient hypercalcémique). Comme de nombreux patients atteints d'une HPTS ou d'une PHPT normocalcémique peuvent aussi être hypophosphatémiques, la démarche diagnostique proposée ci-dessus vaut également pour tout patient normocalcémique hypophosphatémique avec une PTH élevée, avant d'envisager un diagnostic de diabète phosphaté.

La **Figure 1** est un algorithme de diagnostic proposé pour l'approche diagnostique d'un patient avec concentration de PTH élevée de manière isolée.

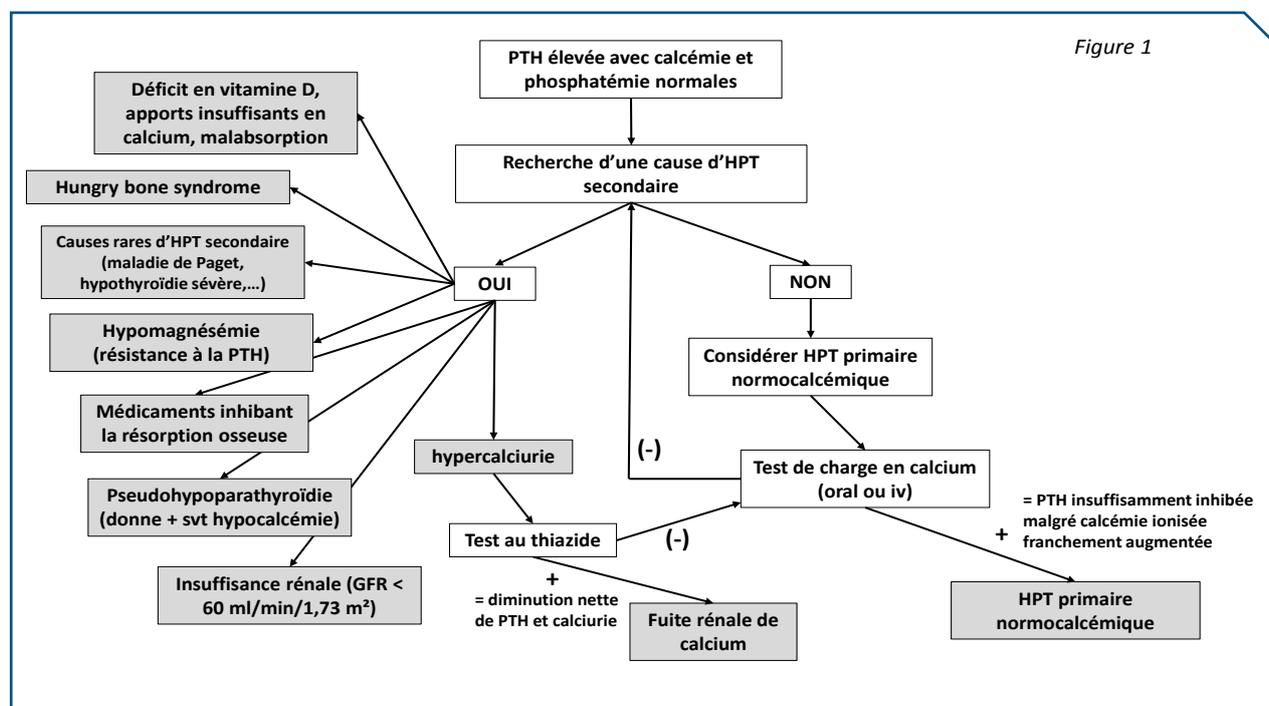


Figure 1. Algorithme de diagnostic proposé pour l'exploration d'un sujet avec concentration de PTH augmentée de manière isolée. Les rectangles grisés représentent les diagnostics possibles. Les rectangles blancs contiennent les étapes intermédiaires.

GlucoMen[®] (areo)

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



CODAGE AUTOMATIQUE

CONNEXION NFC

CORRECTION Vs
HÉMATOCRITE

CORRECTION Vs t°

INDICATION HYPO - HYPER
RÉGLABLE

CONFORM NEW ISO 2013

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

*design d'exception
à l'extérieur !*



ÉJECTION STRIP

RÉTRO ÉCLAIRAGE

LARGE ÉCRAN

STRIP GRAND FORMAT

COMPACT



// Fiabilité, connectivité, design, ...

Le nouveau glucosemètre de Menarini Diagnostics

 **A.MENARINI**
diagnostics



NovoRapid®

(insuline asparte)

“ Je suis très active, j'ai besoin d'une insuline rapide qui suit mon rythme. ”

NovoRapid® est...

FAIT POUR moi

Un contrôle au quotidien

NovoRapid® répond aux besoins de différents profils de patients diabétiques

Les patients sont des modèles et les données peuvent ne pas être représentatives de l'expérience réelle.



NovoRapid® 100 unités/ml, solution injectable **NovoRapid® Penfill® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche **NovoRapid® FlexPen® 100 unités/ml**, solution injectable en stylo prérempli **Composition** : insuline asparte 100 unités/ml (ADNr). 1 flacon contient 10 ml, 1 cartouche ou 1 stylo prérempli contient 3 ml. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. La solution est limpide, incolore et aqueuse. **Indication** : NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe ou être administré par voie intraveineuse par un professionnel de santé. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée. 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. **Populations particulières** : **Sujets âgés (> 65 ans)** : NovoRapid peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés. **Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques** : Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques. **Population pédiatrique** : Chez les enfants et les adolescents âgés de 2 ans et plus, NovoRapid peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas. La sécurité et l'efficacité de NovoRapid chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **En remplacement d'autres insulines** : Lors du remplacement d'autres insulines, un ajustement de la dose de NovoRapid et de l'insuline basale pourra être nécessaire. NovoRapid présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En cas d'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, l'insuline commence à agir dans les 10-20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines. **Mode d'administration** : NovoRapid est un analogue de l'insuline d'action rapide. NovoRapid est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière. 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. Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. Quel que soit le site d'injection, le délai d'action de NovoRapid reste plus rapide que celui de l'insuline humaine soluble. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après un repas. **Administration avec une seringue** : Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. Le flacon de NovoRapid est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Administration avec un système d'administration d'insuline** : NovoRapid Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. NovoRapid Penfill est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Administration avec FlexPen** : NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid FlexPen a un code couleur et est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)** : NovoRapid peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre

insuline. Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe. **Voie intraveineuse** : Si nécessaire, NovoRapid peut être administré par voie intraveineuse par des professionnels de santé. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline asparte allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 % ou de dextrose à 10 % avec 40 mmol/l de chlorure de potassium restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène. Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline. **Contre-indications** : hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. **Liste des effets indésirables** : **Très fréquent** : hypoglycémie (survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliques). Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine. **Peu fréquent** : urticaire, rash, éruptions, anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique, lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipatrophy). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions, réactions au site d'injection, œdème. **Rare** : neuropathie périphérique. **Très rare** : réactions anaphylactiques (ces réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent potentiellement menacer le pronostic vital). **Population pédiatrique** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Autres populations particulières** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM** : EU/1/99/119/001 (flacon), EU/1/99/119/003 (Penfill), EU/1/99/119/009 (FlexPen). **Date de mise à jour du texte** : 01/2015.

NovoRapid®, Penfill®, FlexPen®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées 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.
Luxembourg : Direction de la Santé
<http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html>

changing
diabetes®

novonordisk.be
Customer Service
02 556 06 07
FAX 02 556 06 06
info.nobelux@novonordisk.com


novo nordisk®

RÉFÉRENCES

- Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kess-Guyot E *et al.* Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1196-1203.
- Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatrics* 2009; 48: 160-166.
- Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA *et al.* Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-350.
- Bilezikian J, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C *et al.* Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561-3569.
- Nussbaum S, Zahradnik R, Lavigne J, Brennan G, Nozawa-Ung K, Kim L *et al.* Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33: 1364-1367.
- Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S, Flentje D, Fischer S, Göhring U *et al.* Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a mid-region assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 353-360.
- Endres D, Villanueva R, Sharp Jr C, Singer F. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem* 1991; 37: 162-168.
- Ratcliffe W, Heath D, Ryan M, Jones S. Performance and diagnostic application of a two-site immunometric assay for parathyrin in serum. *Clin Chem* 1989; 35: 1957-1961.
- Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John M, Rao S, Schmidt-Gayk H *et al.* Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implication for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 605-614.
- Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F *et al.* Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3086-3090.
- Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier A. Assay-specific decision limits for two new automated parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Chem* 2005; 51: 395-400.
- Cavalier E, Delanaye P, Vranken L, Bekaert AC, Carlisi A, Chapelle JP, Souberbielle JC. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1950-1956.
- Djennane M, Lebbah S, Roux C, Djoudi H, Cavalier E, Souberbielle JC. Vitamin D status of school children in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1493-1502.
- Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP *et al.* Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
- Ross AC, Manson JE, Abrams S, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-58.
- Aloia JF, Talwar S, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 602-609.
- Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, Fujii Y, Shiraki M, Inoue D *et al.* Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D3 supplementation load in Japanese patients. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 103-110.
- KDIGO C-M, Work Group KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): S1-S130.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorf L, Mosekilde L. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2011; 74: 37-43.
- Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary JR. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985; 76: 470-473.
- Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljam P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid hormone in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 494-501.
- Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3501-3504.
- Gauci C, Moranne O, Fouquieray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann JP *et al.* Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1592-1598.
- Ong G, Walsh J, Stuckey B, Brown SJ, Rossi E, Ng JL *et al.* The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3138-3145.
- Heaney RP, Recker R, Ryan R. Urinary calcium in perimenopausal women: normative values. *Osteoporos Int* 1999; 9: 13-18.
- Cavalier E, Rozet E, Gadisseur R, Carlisi A, Monge M, Chapelle JP *et al.* Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut-offs. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1047-1051.
- KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 79: S1-S130.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 752-755.

RÉFÉRENCES

29. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3020-3030.
30. Cusano N, Silverberg S, Bilezikian J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitometry*. 2013; 16: 33-39.
31. Lowe H, McMahon DJ, Rubin M, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3001-3005.
32. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4641-4648.
33. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R, Munoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine* 2012; 42: 764-766.
34. Cusano N, Maalouf N, Wang P, Zhang C, Cremers S, Haney E *et al.* Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based non-referral populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013
35. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E *et al.* Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3213-3220.
36. Eisner B, Ahn J, Stoller M. Differentiating primary from secondary hyperparathyroidism in stone patients: the "thiazide challenge". *J Endocrinology* 2009; 23: 191-192.
37. Bevilacqua M, Dominguez L, Righini V, Valdes V, Vago T, Leopaldi E *et al.* Dissimilar PTH, gastrin and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 406-412.
38. Gomes SA, Lage A, Lazareti-Castro M, Vieira JGH, Heilberg LP. Response to an oral calcium load in nephrolithiasis patients with fluctuating parathyroid hormone and ionized calcium levels. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1379-1388.
39. Monchik JM, Lamberton RP, Roth U. Role of the oral calcium-loading test with measurement of intact parathyroid hormone in the diagnosis of symptomatic subtle primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1992; 112: 1103-1109.
40. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Pollard A. Oral calcium load test: diagnostic and physiologic complications in hyperparathyroidism. *Surgery* 1990; 108: 1026-1031.
41. Cadiot G, Houillier P, Alouch A, Paillard M, Mignon M. Oral calcium tolerance test in the early diagnosis of primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1996; 39: 273-278
42. Lepage R, Whittom S, Bertrand S, Bahsali G, D'Amour P. Superiority of dynamic over static reference intervals for intact, mid-molecule, and C-terminal parathyrin in evaluating calcemic disorders. *Clin Chem* 1992; 38: 2129-2135.

Correspondance

Pr. JEAN-CLAUDE SOUBERBIELLE

Hôpital Necker-Enfants malades
Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles
149 rue de Sèvres, 75015, Paris, France
Jean-claude.souberbielle@nck.aphp.fr

Dénomination: Eucreas 50 mg/850 mg comprimés pelliculés. Eucreas 50 mg/1000 mg comprimés pelliculés **Composition:** Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de vildagliptine et 850/1000 mg de chlorhydrate de metformine (correspondant à 660/780 mg de metformine). **Indications:** Eucreas est indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Eucreas est indiqué dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémié est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. Eucreas est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trifluoréthylène) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Eucreas est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémié chez les patients lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémié suffisant. **Posologie: Adultes:** La posologie du traitement antidiabétique par Eucreas doit être individualisée en fonction du traitement en cours, de l'efficacité et de la tolérance tout en ne dépassant pas la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine. Eucreas peut être initié à la dose de 50 mg/850mg ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre dans la soirée. Pour les patients insuffisamment contrôlés à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie: La dose initiale d'Eucreas doit fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg en dose quotidienne totale) plus la dose de metformine déjà administrée. Pour les patients passant de la co-administration en comprimés séparés de vildagliptine et metformine à Eucreas: Ce dernier doit être initié à la dose de vildagliptine et de metformine déjà administrées. Pour les patients insuffisamment contrôlés par l'association metformine avec un sulfamide hypoglycémiant: Les doses d'Eucreas doivent fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg en dose quotidienne totale) et une dose de metformine similaire à la dose déjà administrée. Quand Eucreas est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie avec l'insuline et la dose maximale tolérée de metformine: La dose d'Eucreas doit fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg de dose quotidienne totale) et la dose de metformine similaire à la dose déjà administrée. La sécurité et l'efficacité de la vildagliptine et de la metformine en association triple avec une thiazolidinedione n'ont pas été établies. **Informations supplémentaires dans les populations particulières. Sujets âgés (65 ans et plus):** La metformine étant éliminée par le rein et compte tenu du fait que la fonction rénale des patients âgés a tendance à être diminuée, la fonction rénale des patients âgés prenant Eucreas doit être surveillée régulièrement. **Insuffisance rénale:** Eucreas ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. **Insuffisance hépatique:** Eucreas ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN). **Population pédiatrique:** Eucreas ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité d'Eucreas chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. La prise d'Eucreas pendant ou juste après la prise d'aliments peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la metformine. **Contre-indications:** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. - Diabète acido-cétosique ou précoma diabétique. - Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale définie par une clairance de la créatinine < 60 ml/min. - Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que: déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés. - Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que: insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc. - Insuffisance hépatique. - Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme. **Allaitement. Effets indésirables. Résumé du profil de sécurité.** La majorité des effets indésirables étaient modérés et transitoires et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne. De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Dans les essais contrôlés en monothérapie et en association, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN (présentes lors d'au moins deux dosages consécutifs ou lors de la dernière visite sous traitement) a été respectivement de 0,2 %, 0,3 % et 0,2 % pour 50 mg par jour de vildagliptine, 50 mg deux fois par jour de vildagliptine et tous les comparateurs. Ces élévations des transaminases ont été généralement asymptomatiques, non évolutives et n'ont pas été accompagnées de cholestase ou d'ictère. De rares cas d'angioédèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôlés. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été administrée en association avec un IEC. La majorité des événements étaient d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptine. **Liste tabulée des effets indésirables.** Les effets indésirables observés dans les études en double aveugle chez les patients qui ont reçu la vildagliptine en monothérapie et en traitement adjuvant sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les effets indésirables présentés dans le tableau 5 sont basés sur les informations du Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible en Europe. Les fréquences sont définies comme suit: 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. **Tabl. 1: Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine par rapport aux patients recevant le placebo plus la metformine dans les études en double aveugle (n = 208):** Affections du système nerveux: Fréquent: Tremblements, céphalées, sensations vertigineuses. Peu

fréquent: Fatigue. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent: Nausées. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: Hypoglycémie. Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine, aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée ni dans le groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine ni dans le groupe traité par le placebo en association avec la metformine. Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1 % chez les patients recevant de la vildagliptine en association avec la metformine (fréquents) et de 0,4 % chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine (peu fréquents). Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine. Dans les essais cliniques, aucune variation du poids n'a été observée par rapport aux valeurs initiales lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés à la metformine (+0,2 kg et 1,0 kg respectivement pour la vildagliptine et le placebo). **Association avec un sulfamide hypoglycémiant. Tabl. 2: Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (N=157):** Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquent: Hypoglycémie. Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses, tremblement. **Affection de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent: Hyperhidrose. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Asthénie. **Description des effets indésirables sélectionnés** Il n'y a eu aucune sortie d'étude due à des effets indésirables rapportés dans le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride versus 0,6% dans le groupe placebo + metformine + glimépiride. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était fréquente dans les deux groupes (5,1% pour le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride versus 1,9% pour le groupe placebo + metformine + glimépiride). Un événement hypoglycémique sévère a été rapporté dans le groupe vildagliptine. A la fin de l'étude, l'effet sur le poids corporel moyen était neutre (+0,6 kg dans le groupe vildagliptine et -0,1 kg dans le groupe placebo). **Association avec de l'insuline. Tabl. 3: Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg de vildagliptine par jour en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine) dans des études en double-aveugle (N=371):** Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquent: Diminution de la glycémie. **Affections du système nerveux:** Fréquent: Maux de tête, frissons. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent: Nausées, reflux gastro-oesophagien. Peu fréquent: Diarrhées, flatulence. **Description des effets indésirables sélectionnés:** Dans les essais cliniques contrôlés utilisant 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de l'insuline, avec ou sans metformine, l'incidence moyenne de sortie d'étude due aux effets indésirables était de 0,3% dans le groupe vildagliptine et aucune dans le groupe placebo. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était similaire dans les deux groupes de traitement (14,0% dans le groupe vildagliptine versus 16,4% dans le groupe placebo). Deux patients ont rapportés des événements hypoglycémiques sévères dans le groupe vildagliptine et 6 patients dans le groupe placebo. A la fin de l'étude, l'effet sur le poids moyen corporel était neutre (+0,6 kg par rapport aux valeurs initiales dans le groupe vildagliptine et aucun changement de poids dans le groupe placebo). **Informations supplémentaires sur chacune des substances actives de l'association fixe. Tabl. 4: Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en monothérapie dans les études en double aveugle (n = 1 855):** Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses. Peu fréquent: Céphalées. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: Constipation. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Arthralgie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: Hypoglycémie. **Infections et infestations.** Très rare: Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite. **Affections vasculaires:** Peu fréquent: Œdèmes périphériques. Dans les essais contrôlés en monothérapie, l'incidence globale des sorties d'essai pour effets indésirables n'a pas été plus élevée chez les patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine (0,3 %) en comparaison à ceux ayant reçu le placebo (0,6 %) ou les comparateurs (0,5 %). Dans les études comparatives contrôlées en monothérapie, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents, observés chez 0,4 % (7 sur 1 855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en comparaison à 0,2 % (2 sur 1 082) des patients traités par un comparateur actif ou le placebo; aucun événement grave

Eucreas® 850 mg 60 comp. pelliculés P.P. € 51,84
Eucreas® 850 mg 180 comp. pelliculés P.P. € 129,48
Eucreas® 1000 mg 60 comp. pelliculés P.P. € 51,84
Eucreas® 1000 mg 180 comp. pelliculés P.P. € 129,48

NEW
March 2015

Eucreas®
vildagliptine/metformine

Go for FIXED CONTROL¹
and expect IMPROVED COMPLIANCE²

1 New conditions for all comboglipines (Paragraph 743000 of Chapter IV of the Royal Decree of December 21st 2001)
2 Garcia-Perez L. Diabetes Ther 2013;4:175-194

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

Eucreas®
vildagliptine/metformine

ou sévère n'a été observé. Dans les essais cliniques, aucune variation de poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée pour 100 mg par jour de vildagliptine administrés en monothérapie (0,3 kg et 1,3 kg respectivement pour la vildagliptine et le placebo). **Tabl. 5: Effets indésirables connus de la metformine:** Troubles du métabolisme et de la nutrition. Très rare: Diminution de l'absorption de la vitamine B12 et acido-lactique. **Affections du système nerveux:** Fréquent: Goût métallique. **Affections gastro-intestinales:** Très fréquent: Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit. **Affections hépatobiliaires:** Très rare: Anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Très rare: Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit et urticaire. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus le plus fréquemment lors de l'instauration du traitement et se sont résolus spontanément dans la plupart des cas. Afin de les éviter, il est recommandé que la metformine soit prise en 2 doses quotidiennes pendant ou après le repas. Une augmentation progressive de la dose peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale. **Tabl. 6: Effets indésirables après commercialisation:** Affections gastro-intestinales: Indéterminée: Pancréatite. **Affections hépatobiliaires:** Indéterminée: Hépatite (réversible après arrêt du médicament). Anomalies des tests de la fonction hépatique (réversible après arrêt du médicament). **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Indéterminée: Myalgie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Indéterminée: Urticaire. Lésions cutanées bulleuses ou desquamantes. **Titulaire et numéro d'enregistrement:** Novartis Eupropharm Limited-Frimley Business Park-Camberley GU16 7SR- Royaume-Uni- EU/1107/425/001-036. Délivrance: sur prescription médicale. Dernière mise à jour de la notice: 21.05.2015

NEW

Vipidia™

alogliptin tablets



AI	PP
VIPDIA 6,25 x 25mg	€ 51,33
VIPDIA 6,25 x 25mg	€ 128,99
VIPDIA 6,25 x 12,5mg	€ 41,36
VIPDIA 6,25 x 12,5mg	€ 96,62
VIPDIA 6,25 x 6,25mg	€ 41,36
VIPDIA 6,25 x 6,25mg	€ 96,62

Chaque patient diabétique est un patient **VIP**

- Seul DPP4-i avec sécurité CV établie chez les patients ayant présenté un SCA¹

- Seul DPP4-i avec une efficacité supérieure à une SU à long-terme²



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés Vipidia 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient respectivement du benzoate d'alogliptine, équivalent à 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg d'alogliptine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés pelliculés rose clair, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-6,25 » à l'encre grise sur une face. Comprimés pelliculés jaunes, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-12,5 » à l'encre grise sur une face. Comprimés pelliculés rouge clair, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-25 » à l'encre grise sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Vipidia est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémiques, dont l'insuline. Lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Pour les différents schémas posologiques, Vipidia existe en comprimés pelliculés dosés à 25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg. Adultes (18 ans et plus) La dose recommandée d'alogliptine est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour en traitement adjuvant à la metformine, à une thiazolidinedione, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, ou en trithérapie en association à la metformine et à une thiazolidinedione ou de l'insuline. Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et/ou à une thiazolidinedione, la dose de metformine et/ou de la thiazolidinedione doit être maintenue, et Vipidia doit être administré de façon concomitante. Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Des précautions doivent être prises lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et à une thiazolidinedione ; en effet, un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec cette trithérapie. En cas d'hypoglycémie, une réduction de la dose de la thiazolidinedione ou de la metformine peut être envisagée. La sécurité et l'efficacité de l'alogliptine utilisée en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été complètement établies. Populations particulières Sujet âgé (65 ans et plus) Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Toutefois, l'alogliptine doit être administrée avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Insuffisance rénale Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 30 à ≤ 50 ml/min), aucune adaptation de la posologie d'alogliptine n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à ≤ 50 ml/min), la moitié de la dose d'alogliptine recommandée doit être administrée (12,5 mg par jour). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, le quart de la dose d'alogliptine recommandée doit être administré (6,25 mg une fois par jour). L'alogliptine peut être administrée sans tenir compte du moment de la dialyse. Toutefois, l'expérience chez les patients nécessitant une dialyse rénale est limitée. En effet, l'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients dialysés. Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9). L'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Vipidia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie orale. Vipidia doit être pris une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, notamment réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, à un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité Les informations fournies sont basées sur un total de 9 405 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 750 patients traités par 25 mg d'alogliptine et 2 476 patients traités par 12,5 mg d'alogliptine, qui ont participé aux études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo ou versus comparateur actif (une étude de phase 2 et 12 études de phase 3). De plus, une étude de tolérance cardiovasculaire a été menée chez 5 380 patients atteints de diabète de type 2 et d'un syndrome coronarien aiguë récent dont 2 701 ont été randomisés dans le bras alogliptine et 2 679 dans le bras placebo. Ces études ont évalué les effets de l'alogliptine sur le contrôle glycémique et sa sécurité en monothérapie, en association initiale à la metformine ou à une thiazolidinedione, en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, à une thiazolidinedione (avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant) ou à l'insuline (avec ou sans metformine). Dans une analyse groupée des données de 13 études, l'incidence globale des effets indésirables, des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été comparable chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine a été les céphalées. La sécurité de l'alogliptine a été similaire chez les patients âgés (65 ans et plus) et non âgés (moins de 65 ans). Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), 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). Les effets indésirables observés dans des essais cliniques pivots contrôlés de phase 3 poolés portant sur l'alogliptine, en monothérapie et en association, incluant 5 659 patients). Effets indésirables observés dans des études cliniques pivots contrôlés contre placebo poolés. Infections et infestations. Infection des voies respiratoires supérieures: Fréquent – Rhinopharyngite: Fréquent; Affections du système nerveux. Céphalées: Fréquent; Affections gastro-intestinales. Douleur abdominale: Fréquent – Reflux gastro-oesophagien: Fréquent; Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Prurit: Fréquent – Rash: Fréquent Surveillance après commercialisation. Effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément après commercialisation. Affections du système immunitaire. Hypersensibilité: Indéterminée; Affections gastro-intestinales. Pancréatite aiguë: Indéterminée; Affections hépatobiliaires. Dysfonction hépatique, dont insuffisance hépatique: Indéterminée; Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Lésions cutanées exfoliatives, dont syndrome de Stevens-Johnson: Indéterminée – Erythème polymorphe: Indéterminée – Angioedème: Indéterminée – Urticaire: Indéterminée Le tableau 2 présente les effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément après commercialisation. Déclaration des effets indésirables suspects. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via les centres régionaux de pharmacovigilance, Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** Plaquettes thermoformées en polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/polychlorure de vinyle (PVC) avec opercule en aluminium. Boîtes de 28 ou 98 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Danemark **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés : EU/1/13/844/003 (28 comprimés pelliculés) EU/1/13/844/008 (98 comprimés pelliculés) Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés : EU/1/13/844/012 (28 comprimés pelliculés) EU/1/13/844/017 (98 comprimés pelliculés) Vipidia 25 mg comprimés pelliculés : EU/1/13/844/021 (28 comprimés pelliculés) EU/1/13/844/026 (98 comprimés pelliculés) **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2015

APPROCHE CLINIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU NODULE THYROÏDIEN

Ch. Daumerie

Clinical Approach of thyroid nodule

The new published guidelines on the management of the thyroid nodule have greatly improved the management of the disorder. Despite current guidelines, thyroid nodule management remains controversial and varies in different continents and countries. A difference between USA and Europe is in the iodine status and explains why the thyroid scintigraphy is more often prescribed in Europe than in USA. New recommendations are often applied in function of the easy access to complementary exams, the performance of other physicians, their personal experience and their medical habits. It is the reason why the guidelines are not always strictly followed.

KEYWORDS

Thyroid nodule, guidelines, ultrasonography, Fine needle aspiration, Thyroid cancer

Les nouvelles recommandations européennes et américaines concernant l'approche diagnostique du nodule thyroïdien ont considérablement amélioré la prise en charge de celui-ci. Malgré ces recommandations, celle-ci reste controversée et varie suivant les continents. La différence entre les USA et l'Europe se situe dans l'apport d'iode. C'est pourquoi la scintigraphie thyroïdienne est plus souvent prescrite en Europe (dont la plupart des pays sont encore modérément déficitaires en iode) qu'aux USA.

Les nouvelles recommandations sont souvent appliquées différemment suivant la disponibilité et l'accès aux différents examens complémentaires, la performance des autres médecins, de leur expérience personnelle et de leurs habitudes. C'est la raison pour laquelle l'application pratique et institutionnelle ne colle pas toujours rigoureusement avec les recommandations.

INTRODUCTION

Les nodules thyroïdiens représentent un motif fréquent de consultation en endocrinologie. La prévalence de nodule thyroïdien découvert par la palpation est de 3 à 7%. La prévalence est de 20 à 75% pour les nodules diagnostiqués par l'échographie. Les nodules sont plus fréquents chez le sujet âgé, les femmes et chez les patients vivant dans une région carencée en iode ou chez ceux qui ont eu une histoire d'irradiation.

Le nodule peut être découvert fortuitement lors d'un examen clinique d'embauche, d'un écho Doppler des carotides, d'un CT scanner cervico-thoracique ou d'un scanner par émissions de positons.

La conduite à tenir devant un nodule thyroïdien reste dictée par la crainte d'un cancer, même si l'incidence annuelle du cancer thyroïdien, estimée entre 0,9 à 5,2/100000, est faible. Les risques de décès sont faibles en cas de cancer thyroïdien différencié. Même si l'incidence du cancer thyroïdien augmente, il apparaît essentiel de sélectionner les patients présentant un nodule relevant d'un geste chirurgical.

OUTILS DE DIAGNOSTIC

Plusieurs examens sont à notre disposition pour déterminer la nature exacte du nodule thyroïdien. De leur interprétation découlera l'orientation thérapeutique. Plusieurs attitudes diagnostiques restent possibles vis à vis d'un nodule thyroïdien. L'attitude efficiente reste l'objet de controverses car il manque d'études contrôlées randomisées. Régulièrement des guidelines ou recommandations dans la prise en charge du nodule thyroïdien sont publiés dont les dernières en 2015.

QUESTIONS POSÉES

1° Quels sont les meilleurs outils pour évaluer le nodule thyroïdien?

2° Faut-il faire un suivi des nodules thyroïdiens?

3° quelle est la place du traitement médical?

MÉTHODES POUR ÉVALUER LES NODULES THYROÏDIENS

Anamnèse et examen clinique

Le clinicien examinera soigneusement la région cervicale antérieure, ainsi que les aires ganglionnaires. Il notera la localisation du nodule, sa consistance et sa dimension. Le risque de cancer est identique en cas de nodule unique ou faisant partie d'un goitre multinodulaire (GMN).

Différents facteurs peuvent suggérer la malignité d'un nodule à savoir les antécédents d'irradiation de la tête et du cou, les antécédents familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde, de polyendocrinopathie de type 2 ou carcinome papillaire de la thyroïde, si le sujet est jeune et a moins de 14 ans ou si il est âgé de plus de 70 ans, s'il s'agit d'un patient de sexe masculin, si le nodule augmente de volume, si la consistance du nodule est ferme ou dure, si le nodule est fixé ou n'est pas mobile lors de la déglutition, si une adénopathie cervicale est palpable, si le patient se plaint de dysphonie, de dysphagie ou de dyspnée persistantes (Tableau 1).

Tableau 1. Facteurs suggérant la malignité d'un nodule thyroïdien

Antécédents d'irradiation de la tête ou du cou
Antécédents familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde, polyendocrinopathie de type 2 ou carcinome papillaire de la thyroïde
Age <14 or >70 ans
Homme
Nodule augmentant de volume
Consistance ferme ou dure
Adénopathie cervicale
Nodule fixé
Dysphonie, dysphagie ou dyspnée persistantes

Tests de laboratoires

La **TSH** sera toujours mesurée car elle permet de confirmer l'euthyroïdie. Des études récentes ont suggéré que la TSH était un facteur prédictif indépendant de malignité chez les patients évalués pour des nodules thyroïdiens. (1).

Bien que non recommandée systématiquement, la détection des **anticorps antiperoxydase** permet d'exclure une thyroïdite chronique.

Le dosage de **thyroglobuline** n'est pas recommandé dans la mise au point des nodules thyroïdiens mais est uniquement utile dans le suivi des patients opérés de cancer thyroïdien.

La **calcitonine** est utile dans l'évaluation initiale des nodules thyroïdiens et avant une chirurgie (2). Elle est indispensable à mesurer chez les patients qui ont une histoire familiale de carcinome médullaire ou de polyendocrinopathie familiale. Si la calcitonine est supérieure à la normale, un test de stimulation par le calcium permettra d'affiner le diagnostic.

L'échographie thyroïdienne

L'échographie thyroïdienne et cervicale est un examen essentiel dans la prise en charge de la pathologie thyroïdienne nodulaire. Elle est devenue le prolongement de l'examen clinique du thyroïdologue mais a entraîné une épidémie de découverte d'incidentalome. Tous les patients qui ont une thyroïde nodulaire devraient être évalués par échographie pour confirmer la présence du nodule, si la lésion est unique ou fait partie du goitre multinodulaire, si la masse est d'origine thyroïdienne. Plus de 50% des patients qui ont un nodule thyroïdien palpable ont plusieurs nodules visualisés quand l'échographie est réalisée. Comme la fréquence du cancer thyroïdien est identique en cas de nodule unique ou faisant partie d'un GMN, il faudra bien cibler les nodules à ponctionner.

Les aspects échographiques prédictifs de malignité prendront en compte les **contours du nodule** (flous, mal définis), **la forme** (irrégulière, nodule plus haut que large), **l'échostructure** solide, **l'échogénicité** (hypoéchogène), **le halo péri-nodulaire** (interrompu, ou absent), **la présence de calcifications** (présence de micro calcifications), **l'échographie doppler** (présence d'une vascularisation intra-nodulaire, ou hyper-vascularisation), **présence de ganglions pathologiques**, échographiquement suspects et **l'augmentation de volume du nodule** par comparaison avec des examens antérieurs réalisés dans les mêmes conditions. Il existe de nombreuses variations dans la mesure objective du nodule.

Dans notre expérience personnelle, tout nodule suspect échographiquement sera ponctionné. D'autre part, comme un cancer thyroïdien de moins de 1cm est considéré comme d'excellent pronostic et évolue très lentement, les recommandations américaines et européennes ne recommandent pas de ponctionner un nodule thyroïdien de

moins de 1cm et en l'absence d'antécédents familiaux ou aspects échographiques suspects.

De plus en plus, des classifications standardisées sont proposées.

Une classification standardisée permet une meilleure prise en charge en réduisant les différences d'évaluation du risque par le clinicien qui n'a pas réalisé l'échographie, en mieux sélectionnant le nodule à ponctionner et en permettant de mieux comparer les données.

Parmi ces classifications, le système TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) utilise un score de malignité de 1 à 5. La classification américaine (3) considère aussi 5 classes soit bénin, très peu suspecte, peu suspecte, suspicion intermédiaire, très suspecte de malignité.

La cytoponction à l'aiguille fine est proposée en fonction des aspects échographiques et du risque estimé de malignité et en tenant compte de la taille du nodule dans des cas (Tableau 2)

Si le patient a des antécédents à haut risque de développer un cancer thyroïdien, tout nodule de plus de 5mm sera ponctionné en l'absence de thyroïdectomie totale. Tous les ganglions cervicaux suspects seront ponctionnés. En cas de micro-calcifications intra nodulaires, le cytoponction sera effectuée si le nodule a plus de 1cm, de même en cas de nodule hypo-échogène. Si le nodule est charnu iso ou hypoéchogène, la cyto-ponction sera conseillée si le diamètre dominant du nodule est supérieur à 1,5cm et en cas de nodule mixte (charnu et liquidien) si le nodule dépasse 2cm. Un kyste simple liquidien est à priori bénin et fera l'objet si nécessaire d'une ponction évacuatrice.

Suivant les signes plus ou suspects découverts à l'échographie, l'échographiste évaluera le type de lésion qu'il ponctionnera ou non.

En cas de nodule supérieur à 3cm, le risque de faux négatif augmente et notre échographiste garde des réticences à ponctionner ces nodules dans le cadre de GMN.

Cytoponction à l'aiguille fine

Le couple échographiste - cytologiste joue donc un rôle crucial dans la mise au point du nodule thyroïdien.

La cytologie thyroïdienne permet de distinguer les nodules thyroïdiens bénins des cancers de la thyroïde. La cytoponction à l'aiguille fine est un geste simple qui a sa place dans la mise au point du nodule thyroïdien. Elle nécessite l'interprétation par un cytologiste expérimenté.

Les cytologies thyroïdiennes sont classées suivant un système de six catégories établi en 2007 à Bethesda. Chaque catégorie comprend plusieurs orientations diagnostiques cytologiques assorties d'un risque de cancer. Cette catégorisation tient compte des ambiguïtés de la cytologie et a l'avantage d'orienter le clinicien dans sa décision thérapeutique (Tableau 3).

La *première catégorie* du système de Bethesda regroupe les prélèvements non satisfaisants pour lesquels un avis cytologique est impossible, le produit de ponction étant exclusivement hémorragique ou trop peu cellulaire. Comme le risque de cancer est évalué à 1 à 4 %, il est conseillé *selon la clinique* de reponctionner. Si par 2 fois consécutives la cytologie reste non contributive, la prise en charge chirurgicale doit être discutée.

Les liquides de kyste sont inclus dans cette catégorie. En cas de lésion kystique simple une surveillance peut être proposée. Tout reliquat après vidange d'un kyste ou toute échostructure hétérogène fera l'objet d'une ponction écho-guidée.

Tableau 2. Aspects échographiques. Risque de malignité et taille nodule à ponctionner [adapté de réf (3)]

Evaluation	Signes échographiques	Risque malignité	Taille nodule
Très suspect	Hypoéchogène Micro-calcifications Limites irrégulières Plus haut que large Extension extrathy. Calcif. interrompues Ganglions suspects	> 70 – 90%	> 1 cm
Suspicion intermédiaire	Hypoéchogène	10 – 20%	> 1 cm
Faible suspicion	Iso ou hyperéchogène	< 3%	> 1,5 cm
Très faible suspicion	Spongiforme Partiellement kystique	< 3%	> 2 cm ou suivi
Bénin	Kyste	< 1%	Suivi

Tableau 3. Cytologie thyroïdienne (Bethesda 2007)

Catégorie	Orientation Diagnostique	Risque	Taille nodule
1 : nondiagnostique	trop peu cellulaire trop artéfact rien que du sang	1-4 %	Reprélever selon la clinique si 2x non contributif : chirurgie
	Liquide kyste		Surveillance si kyste simple Repiquer le reliquat après vidange du kyste ou US hétérogène
2: Cytologie bénigne	Nodule folliculaire (colloïde ou adénomateux) Thyroïdite lymphocytaire Thyroïdite granulomateuse Thyroïdite aigue Thyroïdite Riedel	0-3 %	Surveillance 6-18 mois pendant 3-5 ans sauf si majoration de taille du nodule ou anomalies suspectes
3: AUS	Présence de cellules atypiques de signification indéterminée	5-10 %	Répéter la ponction Chirurgie si AUS répété
4: Suspicion de néoplasie	Suspicion de néoplasie folliculaire	20-30 %	Chirurgie
	Suspicion de néoplasie Hürthle	20-45 %	Chirurgie
5: Suspicion de malignité	Suspicion de Ca papillaire Suspicion de Ca médullaire Suspicion de Lymphome Suspicion de Autre tumeur maligne	60-75 %	Chirurgie
6: Cytologie maligne	Carcinome papillaire Carcinome médullaire Carcinome indifférencié	97-99 %	Chirurgie
	Lymphome Métastase (sein, poumon, rein)		Prise en charge // clinique...

En cas de kyste supérieur à 4cm, un risque de cancer papillaire a été évalué à 4% et la chirurgie doit être envisagée si le kyste récidive après 2 ou 3 ponctions évacuatrices.

La *deuxième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies bénignes qui ne montrent pas de signes de malignité et orientent vers le diagnostic de nodule colloïde bénin (nodule colloïde ou adénomateux) ou de thyroïdite (le plus souvent lymphocytaire). Ces cytologies sont assorties d'un risque de cancer pratiquement inexistant (0-3%). Une surveillance échographique est proposée à 6-18 mois puis après 3 à 5 ans. Toutefois en cas de majoration de taille du nodule ou en présence de critères échographiquement suspects, l'exérèse de la lésion doit être envisagée.

La *troisième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies thyroïdiennes montrant des atypies cellulaires de signification indéterminée (AUS, acronyme de : *Atypical cells of Unknown Significance*). Ces AUS sont assortis d'un risque de 5-10 % de cancer. La cytoponction doit être répétée et si le diagnostic d'AUS est maintenu, l'exérèse de la lésion est recommandée. La mesure de l'élasticité des nodules thyroïdiens par la technique de l'élastographie pourrait avoir sa place dans ces cas douteux mais des études prospectives d'évaluation sont encore nécessaires.

La *quatrième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies suggestives de néoplasie folliculaire ou oncocytaire, les critères cytologiques n'étant pas suffisamment

discriminants. Le risque de cancer de cette catégorie est évalué à 20-30%.

En cas de lésions folliculaires, les guidelines américaines recommandent d'effectuer une scintigraphie thyroïdienne afin d'éliminer un nodule chaud et une chirurgie inutile.

La *cinquième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies thyroïdiennes suspectes de malignité, parce qu'elles montrent des cellules avec anomalies cytonucléaires, orientant vers le diagnostic de cancer papillaire, de cancer médullaire, de lymphome ou de métastase. Le risque de cancer est de 60-75 %.

La *sixième catégorie* du système de Bethesda regroupe les cytologies thyroïdiennes malignes

Le risque de cancer est de 97-99 %.

La prise en charge des cytologies thyroïdiennes des quatrième, cinquième et sixième catégories est en principe chirurgicale.

Dans notre institution, le compte rendu cytologique comprend une description des éléments diagnostiques, une formulation diagnostique et une catégorisation selon le système de Bethesda.

La biologie moléculaire et l'immunomarquage peuvent être proposés dans certaines circonstances. En cas d'AUS ou de suspicion de carcinome folliculaire, la présence de la mutation BRAF est considérée comme signe de potentialité maligne mais sa recherche n'est pas encore utilisée en routine. L'analyse d'un panel de 7 gènes (incluant BRAF, RAS, RET/PTC, avec ou sans PAX8/PPRγ) permettrait d'éviter la chirurgie dans 60 % des cas. Les tests restent cependant coûteux et des validations sont encore nécessaires. Actuellement, il n'y a aucun test optimal pouvant diagnostiquer ou réfuter la malignité dans des nodules à cytologie indéterminée.

Scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie garde une place dans la mise au point des nodules thyroïdiens surtout dans les pays présentant une déficience en iode, ce qui est le cas de la majorité des pays européens. Dans ces pays, comme la Belgique par exemple, la population a tendance à développer plus de zones thyroïdiennes autonomes que, par exemple, aux USA.

La scintigraphie permettra de voir la répartition du traceur et orientera le geste du ponctionneur qui évitera de piquer dans des zones chaudes et/ou hyperfixantes, qui donneront automatiquement une cytoponction très cellulaire.

En principe, dans un goitre multinodulaire, il n'est pas nécessaire de ponctionner plus de deux nodules. La cytologie se fera dans le nodule dominant froid et dans le nodule échographiquement suspect supérieur à 1 cm

Dans l'algorithme proposé par les Européens, la scintigraphie est proposée en cas de TSH basse et/ou de GMN. Nous préférons réaliser une scintigraphie thyroïdienne avant toute cytoponction.

La Figure 1 résume l'algorithme proposée dans le diagnostic et la prise en charge du nodule thyroïdien et appliqué dans notre institution.

FAUT-IL SUIVRE UN NODULE "BÉNIN" OU UN GOITRE MULTINODULAIRE?

Une nouvelle échographie sera effectuée 6 à 18 mois après la première échographie. Une nouvelle cytoponction à l'aiguille fine sera effectuée en cas de cytologie non contributive ou modification du nodule ou s'il augmente de plus de 50%. L'échographie pourra ensuite être répétée tous les 2 à 5 ans.

Le traitement médical n'est jamais prescrit aux USA. Il a sa place, en tous cas en Belgique, chez des jeunes patients qui ont un petit goitre nodulaire sans signe d'autonomie.

L'indication opératoire sera proposée en cas de signes compressifs, en cas d'augmentation du volume du nodule, en cas d'irradiation externe, en cas de signes radiologiques suspects ou parfois pour des raisons esthétiques. Le radioiode pourrait être proposé dans le traitement des GMN non toxique et des études européennes ont montré qu'il était fiable et efficace entraînant une diminution goitre et des symptômes obstructifs. Il pourrait être considéré en cas de contre-indication opératoire.

CONCLUSION

La publication des recommandations dans la prise en charge des nodules thyroïdiens a considérablement facilité le travail du clinicien. Toutefois cette prise en charge variera en fonction des continents, des pays et des régions, en fonction de la facilité avec laquelle le clinicien a accès à des techniques performantes et en fonction de son expérience personnelle. Le couple échographiste et cytologiste reste la pierre angulaire dans la décision thérapeutique.

Toutefois c'est le clinicien qui, in fine, décidera avec son patient la meilleure stratégie à adapter en respectant le dogme universel : *PRIMUM NON NOCERE*

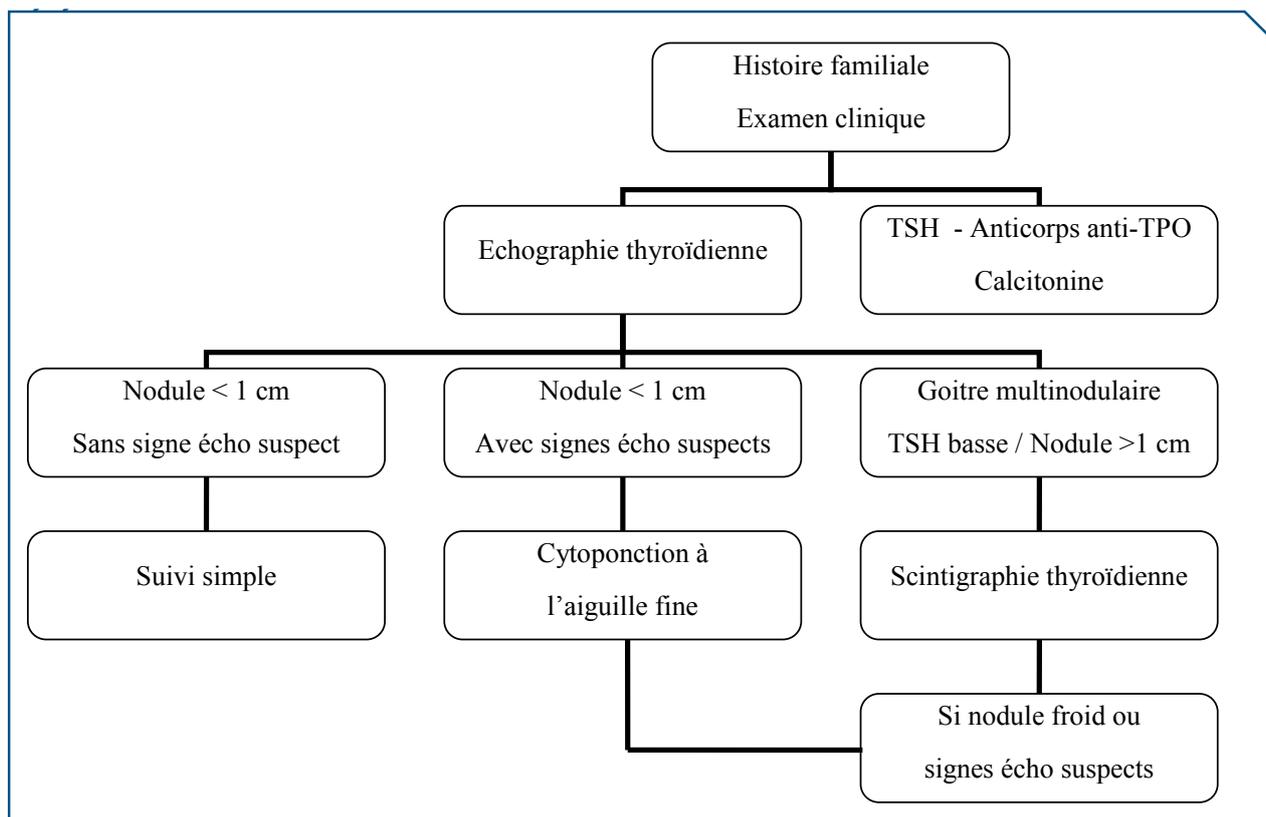


Figure 1. Algorithme pour le diagnostic et prise en charge du nodule thyroïdien

RÉFÉRENCES

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR *et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214.
2. Gharib H, Papini F, Paschke R *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010; 16 (3): 468-475.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KT *et al.* American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Cancer. *Thyroid* 2016; 1-133.

Correspondance

Pr. CH. DAUMERIE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Université catholique de Louvain
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles. Belgique.



Somatuline® autogel®
lanreotide injectable

60mg: €902,42
90mg: €1079,58
120mg: €1375,14

Af € 0

B € 7,80 / 11,80

HOLD BACK THE PROGRESSION



**LE 1^{ER} ET SEUL^O ASS*
APPROUVÉ POUR LE CONTRÔLE
DE LA TUMEUR DE L'INTESTIN
MOYEN OU DU PANCRÉAS**

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Somatuline
Autogel Injectable 60 / 90 / 120 mg,
solution injectable en seringue préremplie

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lanréotide (sous forme d'acétate de lanréotide). Chaque seringue préremplie contient une solution sursaturée d'acétate de lanréotide correspondant à 0,246 mg de lanréotide base/mg de solution, ce qui garantit respectivement l'injection réelle d'une dose de 60 mg, 90 mg et 120 mg de lanréotide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable en seringue préremplie. Préparation semi solide blanche à jaune pâle. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Somatuline Autogel Injectable est indiqué : • dans le traitement à long terme de l'acromégalie lorsque les taux d'hormone de croissance (GH) et/ou d'insulin-like growth factor (IGF-1) ne sont pas normalisés après chirurgie et/ou radiothérapie, ou lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ne peuvent pas être envisagés. Le but du traitement dans l'acromégalie est de baisser les taux d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 et, si possible, de les normaliser. • pour diminuer les symptômes de l'acromégalie. • pour le traitement des symptômes cliniques, notamment les bouffées vasomotrices et la diarrhée, associés aux tumeurs carcinoïdes qui ne peuvent pas être traitées chirurgicalement. • pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) dont l'origine se situe au niveau de l'intestin moyen ou du pancréas ou est inconnue, lorsqu'une origine au niveau de l'intestin postérieur a été exclue, de grade 1 et d'un sous-groupe de grade 2 (indice Ki67 jusqu'à 10 %), chez les patients adultes ayant une maladie localement avancée non résecable ou métastatique (voir rubrique 5.1).

Posologie et mode d'administration
Posologie Dans l'acromégalie La dose de départ recommandée est comprise entre 60 et 120 mg, à administrer tous les 28 jours. Par exemple, chez un patient traité précédemment par une dose de 30 mg de Somatuline Prolonged Release administrée tous les 14 jours, la dose initiale de Somatuline Autogel Injectable sera de 60 mg, à administrer tous les 28 jours. Chez un patient traité précédemment par 30 mg de Somatuline Prolonged Release, à raison d'une dose tous les 10 jours, la dose de départ de Somatuline Autogel Injectable sera de 90 mg à administrer tous les 28 jours. Par la suite, la dose devra être adaptée individuellement en fonction de la réponse du patient (évaluée par la diminution des symptômes et/ou la réduction des taux d'hormone de croissance et/ou d'IGF-1). Si la réponse désirée n'est pas obtenue, la dose pourra être augmentée. En cas de contrôle complet (basé sur des taux d'hormone de croissance inférieurs à 1 ng/ml, une normalisation des taux d'IGF-1 et/ou une disparition des symptômes), la dose pourra être diminuée. Des patients, qui sont contrôlés par un analogue de la somatostatine, peuvent être traités par Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 42 à 56 jours. Le suivi à long terme des symptômes et des taux d'hormone de croissance et d'IGF-1 est recommandé, en fonction de l'indication clinique. **Dans les tumeurs carcinoïdes** La dose de départ recommandée est comprise entre 60 à 120 mg, à administrer tous les 28 jours. La dose doit être adaptée en fonction du degré de diminution des symptômes qui sera obtenu. Des patients, qui sont contrôlés par un analogue de la somatostatine, peuvent être traités par la Somatuline Autogel Injectable 120 mg tous les 42 à 56 jours. **Traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques dont l'origine se situe au niveau de l'intestin moyen ou du pancréas ou est inconnue, lorsqu'une origine au niveau de l'intestin postérieure a été exclue, de grade 1 et d'un sous-groupe de grade 2 (indice Ki67 jusqu'à 10 %), chez les patients adultes ayant une maladie localement avancée non résecable ou métastatique** La dose recommandée est d'une seule injection de Somatuline Autogel Injectable 120 mg, à administrer tous les 28 jours. Le traitement par Somatuline Autogel Injectable doit être poursuivi pendant toute la durée nécessaire au contrôle de la tumeur. **Insuffisance rénale et/ou hépatique** Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie compte tenu de la large fenêtre thérapeutique du lanréotide (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** En l'absence de données de sécurité et d'efficacité, l'utilisation de Somatuline Autogel Injectable n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent. **Mode d'administration** Somatuline Autogel Injectable doit être administré par un médecin en injection sous-cutanée profonde dans le

quadrant supérieur externe du muscle fessier. Les patients traités pour une acromégalie ou pour les symptômes associés aux tumeurs carcinoïdes et recevant une dose fixe de Somatuline Autogel Injectable, le produit peut être administré soit par le patient, soit par une personne de son entourage après une formation appropriée par un professionnel de santé. Dans le cas d'une auto-injection, celle-ci devra être réalisée dans la région supérieure externe de la cuisse. La décision d'administration par le patient ou par une autre personne formée devra être prise par le médecin. Quel que soit le site d'injection, la peau ne doit pas être pincée et l'aiguille doit être introduite rapidement sur toute sa longueur, perpendiculairement à la peau. Les injections seront réalisées alternativement du côté droit et du côté gauche des muscles fessiers ou des cuisses. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables** Les effets indésirables ayant été mentionnés au cours d'études cliniques par des patients atteints d'acromégalie ou de TNE-GEP traités par lanréotide, sont listés par système/classe d'organes selon les fréquences suivantes : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par lanréotide sont les troubles gastro-intestinaux (le plus souvent diarrhée et douleurs abdominales, habituellement légères à modérées et transitoires), la lithiase biliaire (souvent asymptomatique) et les réactions au site d'injection (douleur, nodule et induration). Le profil de tolérance observé dans toute indication est similaire. **Investigations** Élévation de la glycémie, élévation de l'hémoglobine glycosylée, perte de poids, diminution des taux d'enzymes pancréatiques** Peu fréquent : élévation des GOT/ASAT, élévation des phosphatases alcalines dans le sang, bilirubinémie anormale, diminution de la natrémie **Affections cardiaques** Fréquent : bradycardie sinusale **Affections du système nerveux** Fréquent : sensations vertigineuses, céphalées, léthargie** **Affections gastro-intestinales** Très fréquent : diarrhée, selles molles, douleurs abdominales Fréquent : nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale, gêne abdominale, dyspepsie, steatorrhee** Peu fréquent : selles décolorées Fréquence indéterminée : pancréatite **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent : alopecie, hypotrichose **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : hypoglycémie, diminution d'appétit**, diabète, hyperglycémie **Affections vasculaires** Peu fréquent : bouffées de chaleur **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : asthénie, fatigue, réactions au point d'injection (douleur, masse, induration, nodule, prurit) **Affections hépatobiliaires** Très fréquent : lithiase biliaire Fréquent : dilatation biliaire **Affections psychiatriques** Peu fréquent : insomnie **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Fréquent : douleur musculo-squelettique**, myalgies** **Affections du système immunitaire** Fréquence indéterminée : réactions allergiques (notamment angio-œdème, anaphylaxie, hypersensibilité) * sur la base d'une méta-analyse d'études réalisées chez des patients atteints d'acromégalie ** sur la base d'une méta-analyse d'études réalisées chez des patients ayant des TNE-GEP **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 • pour la Belgique via 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 • pour le Luxembourg via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments – Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, website: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** IPSEN nv Guldensporenpark 87 9820 Merelbeke Belgique **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Somatuline Autogel Injectable 60 mg, solution injectable en seringue préremplie: BE 234062 Somatuline Autogel Injectable 90 mg, solution injectable en seringue préremplie : BE 234071 Somatuline Autogel Injectable 120 mg, solution injectable en seringue préremplie : BE 234087 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 02 avril 2002 Date de dernier renouvellement : 25 février 2008 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 02/2015 **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 03/2015 **DELIVRANCE** sur prescription médicale

* Situation mars 2015

** ASS: analogue de la somatostatine

NOUVEAU !

Peramteva® La puissance de PERINDOPRIL & AMLODIPINE

120
cpr.

plus avantageux pour votre patient



Emballage Prix public Prix patient Prix omnia

5 mg/5 mg	30 cpr.	16,14€	4,04€	2,43€
	120 cpr.	39,58€	10,40€	6,18€
5 mg/10 mg	120 cpr.	55,08€	14,09€	8,37€
	30 cpr.	19,43€	5,17€	3,10€
10 mg/5 mg	120 cpr.	71,97€	14,70€	9,70€
	30 cpr.	20,94€	5,69€	3,42€
10 mg/10 mg	120 cpr.	80,78€	14,70€	9,70€

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Peramteva® 5 mg/5 mg comprimés - Peramteva® 5 mg/10 mg comprimés - Peramteva® 10 mg/5 mg comprimés - Peramteva® 10 mg/10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Peramteva est indiqué comme thérapie de substitution pour le traitement de l'hypertension essentielle et/ou de la coronaropathie stable, chez les patients dont la pathologie est déjà maîtrisée par l'administration concomitante de péridopril et d'amlodipine à la même posologie. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. S'il est nécessaire de modifier la posologie, la dose de l'association péridopril/amlodipine peut être modifiée ou un ajustement individuel de l'association libre peut être envisagé. **Populations particulières : Patients atteints d'insuffisance rénale et patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2) :** L'élimination du péridopril diminue chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale. Le suivi médical habituel doit donc inclure une surveillance fréquente des taux de créatinine et de potassium. L'association de péridopril et d'amlodipine peut être administrée chez les patients ayant une Clcr ≥ 60 ml/min, et ne convient pas chez les patients ayant une Clcr < 60 ml/min. Chez ces patients, il est recommandé d'ajuster individuellement la dose des composants séparés. L'amlodipine utilisée à des doses similaires chez les patients âgés ou les patients plus jeunes est tolérée de la même manière. Il est recommandé d'utiliser les schémas thérapeutiques habituels chez les patients âgés, mais l'augmentation de la posologie doit s'effectuer avec prudence. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne présentent aucune corrélation avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine ne s'élimine pas par dialyse. L'utilisation concomitante de péridopril et d'alsikiren est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). **Patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2) :** Aucune recommandation de posologie n'a été établie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée ; la dose doit donc être déterminée avec prudence et le traitement doit débuter avec une dose se situant à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Afin de trouver la dose initiale et la dose d'entretien optimales chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ajuster individuellement la dose en utilisant l'association libre d'amlodipine et de péridopril. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Instaurer le traitement par amlodipine avec la dose la plus faible possible et ajuster lentement la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique :** L'association de péridopril et d'amlodipine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents, car l'efficacité et la tolérance du péridopril et de l'amlodipine en association n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1). Mode d'administration : Voie orale. Un comprimé par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas. **Contre-indications :** - Hypersensibilité au péridopril à l'amlodipine (ou à un autre IECA), ou aux dérivés dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Antécédents d'angio-œdème associé à un traitement antérieur par IECA. - Angio-œdème héréditaire ou idiopathique. - Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). - Hypotension sévère. - Choc, y compris choc cardiogénique. - Obstruction à l'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de degré élevé). - Insuffisance cardiaque instable d'un point de vue hémodynamique, après un infarctus aigu du myocarde. - L'utilisation concomitante de péridopril et des médicaments contenant d'alsikiren est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). **Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par péridopril ou amlodipine, administrés séparément, et ils sont classés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et selon les fréquences suivantes : 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). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Agranulocytose ou pancytopenie (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Thrombocytopenie (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Péridopril : Très rare. **Affections du système immunitaire :** Réactions allergiques : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie : Amlodipine : Très rare. Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5) : Péridopril : Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques :** Insomnie : Amlodipine : Peu fréquent. Modifications de l'humeur (y compris anxiété) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Dépression : Amlodipine : Peu fréquent. Troubles du sommeil : Péridopril : Peu fréquent. Confusion : Amlodipine : Rare - Péridopril : Très rare. **Affections du système nerveux :** Somnolence (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent. Etourdissements (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Céphalées (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Dysgueusie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Tremblements : Amlodipine : Peu fréquent. Hypoesthésie : Amlodipine : Peu fréquent. Paresthésies : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Syncope : Amlodipine : Peu fréquent. Hypertonie : Amlodipine : Très rare. Neuropathie périphérique : Amlodipine : Très rare. Vertiges : Péridopril : Fréquent. **Affections oculaires :** Troubles de la vision (y compris diplopie) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Acouphènes : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. **Affections cardiaques :** Palpitations : Amlodipine : Fréquent. Angor : Péridopril : Très rare. Infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Arythmies (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. **Affections vasculaires :** Bouffées vasomotrices : Amlodipine : Fréquent. Hypotension (et effets liés à l'hypotension) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très fréquent. Vasculature : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Fréquence indéterminée. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Dyspnée : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Rhinite : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Très rare. Toux : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Fréquent. Bronchospasme : Péridopril : Peu fréquent. Pneumonie à éosinophiles : Péridopril : Très rare. **Affections gastro-intestinales :** Hyperplasie gingivale : Amlodipine : Très rare. Douleur abdominale, nausées : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Vomissements : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Dyspepsie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Transit intestinal altéré : Amlodipine : Peu fréquent. Sécheresse buccale : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Diarrhée, constipation : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Pancréatite : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Gastrite : Amlodipine : Très rare. **Affections hépatobiliaires :** Hépatite, ictère : Amlodipine : Très rare. Hépatite cytotolytique ou cholestasique (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (généralement associée à une cholestase) : Amlodipine : Très rare. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Œdème de Quincke : Amlodipine : Très rare. Angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des membranes muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. Erythème polymorphe : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Alopecie : Amlodipine : Peu fréquent. Purpura : Amlodipine : Peu fréquent. Coloration anormale de la peau : Amlodipine : Peu fréquent. Hyperhidrose : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Prurit : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Éruption cutanée, exanthème : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Urticaire : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. Syndrome de Stevens-Johnson : Amlodipine : Très rare. Dermite exfoliative : Amlodipine : Très rare. Photosensibilité : Amlodipine : Très rare. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Œdème malléolaire : Amlodipine : Fréquent. Arthralgies, myalgies : Amlodipine : Peu fréquent. Crampes musculaires : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Dorsalgies : Amlodipine : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires :** Troubles de la miction, nycturie, pollakiurie : Amlodipine : Peu fréquent. Insuffisance rénale : Péridopril : Peu fréquent. Insuffisance rénale aiguë : Péridopril : Très rare. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Impuissance : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Gynécomastie : Amlodipine : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Œdème : Amlodipine : Fréquent. Fatigue : Fréquent. Douleur thoracique : Amlodipine : Peu fréquent. Asthénie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Douleur : Amlodipine : Peu fréquent. Malaise : Amlodipine : Peu fréquent. **Investigations :** Prise de poids, perte de poids : Amlodipine : Peu fréquent. Augmentation des taux sériques de bilirubine et des taux d'enzymes hépatiques : Péridopril : Rare. Augmentation des taux d'urée sanguine et des taux sériques de créatinine, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Fréquence indéterminée. Informations supplémentaires concernant le composé amlodipine : Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les antagonistes du calcium. 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 - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Teva Pharma Belgium S.A. - Laarstraat 16 - B-2610 Wilrijk. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 5 mg/5 mg: BE451537 - 5 mg/10 mg: BE451546 - 10 mg/5 mg: BE451555 - 10 mg/10 mg: BE451564. **Mode de délivrance :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Date de dernière mise à jour du RCP: 12/2014. Date de dernière approbation du RCP: 01/2015.

LE RÔLE DE L'ÉCHOGRAPHIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES NODULES THYROÏDIENS

LA CLASSIFICATION TI-RADS

D. Millon, E. Coche (1)

The role of ultrasound in the management of thyroid nodules: the TI-RADS classification

Ultrasound plays a key role in the management of thyroid nodules, from diagnosis to follow-up. The Thyroid Imaging Reporting And Data System (TI-RADS) classification is a standardized system for analyzing and reporting thyroid ultrasound data in order to improve nodule management.

This 6-grades score is based on ultrasound criteria (shape, contour, aspect, and structure) and aimed at categorizing and depicting carcinomas in a simple and reproducible way.

Based on operator-dependent ultrasound examination, the TI-RADS classification has both strengths and limitations.

KEYWORDS

Thyroid nodule, malignancy.
Ultrasound, TI-RADS classification

L'échographie est un examen clé dans la prise en charge diagnostique des nodules thyroïdiens, tant pour la caractérisation que pour le suivi.

La classification TI-RADS a pour but de proposer un système standardisé d'analyse et de compte rendu afin d'homogénéiser les descriptions et conduites à tenir face à un nodule thyroïdien.

Cette classification a pour but d'établir un score de malignité basé sur des critères échographiques précis (forme, contours, contenu).

Elle comprend 6 scores permettant de manière simple et reproductible de préciser le risque de carcinome et la conduite à tenir qui en découle.

Basée sur un examen échographique (opérateur-dépendant), elle présente avantages et limites.

L'approche échographique dans la pathologie thyroïdienne ne fait aucun doute. Sa topographie cervicale superficielle en fait l'organe idéal à explorer par cette modalité.

La fréquence de la pathologie thyroïdienne, notamment nodulaire, dans la population générale, explique le volume d'examens pratiqués et la nécessité de déterminer des recommandations précises et reproductibles.

L'examen échographique tient une place prépondérante tant au moment du diagnostic que du suivi. L'analyse des caractéristiques échographiques du nodule a pour objectif de nous orienter tant sur sa nature que sur la nécessité de pratiquer des examens complémentaires (cytoponction, scintigraphie).

La classification *Thyroid Imaging Reporting And Data System* (TI-RADS), à l'instar de BI-RADS en sénologie, a pour but d'établir un score de malignité des nodules thyroïdiens basé sur les données échographiques. L'objectif est d'affiner la conduite à tenir et d'orienter de façon plus précise vers la cytoponction aspiration à l'aiguille fine afin d'éviter toutes explorations invasives inutiles.

Un examen échographique de la thyroïde nécessite l'usage d'une sonde superficielle (12 MHz) et se compose de plusieurs étapes systématiques.

Il s'agit dans un premier temps d'enregistrer les éléments anatomo-morphologiques standards (topographie, mensurations, volume, échostructure et vascularisation glandulaire).

Ensuite, la description d'un nodule requiert une analyse basée sur l'analyse de sa forme, de ses contours et de son contenu.

Enfin, l'opérateur recherchera d'autres anomalies cervicales associées notamment des adénopathies.

La conclusion du rapport d'échographie devra donc faire état des lésions détectées en tentant de leur attribuer un score selon la classification TI-RADS afin de déterminer un score de malignité et l'intérêt de la réalisation d'une cytoponction complémentaire.

La classification TI-RADS repose sur une analyse des critères échographiques du nodule ainsi que la détection d'adénopathies associées. Elle a récemment subi une simplification, menant à la version TI-RADS 5, avec une meilleure reproductibilité inter observateur.

TI-RADS compte 6 scores basés sur le décompte d'un certain nombre de critères et rendant compte du risque de malignité du nodule.

La description d'un nodule repose sur l'analyse de sa forme, de ses contours et de son contenu.

Il s'agit dans un premier temps de rechercher des signes de forte suspicion de malignité tels que des contours irréguliers, des microcalcifications, une forte hypoéchogénéité et des mensurations caractéristiques (l'épaisseur supérieure à la largeur) (Tableau 1).

Les scores 2 et 3 sont attribués aux nodules ne présentant aucun de ces signes : ils sont considérés comme bénins.

Tableau 1. Signes de forte suspicion

- plus épais que large
- contours irréguliers
- microcalcifications
- fortement hypoéchogène
- indice de rigidité anormale

Dans le cas où ils sont iso ou hypoéchogènes, le score 3 leur sera attribué.

Les nodules classés TI-RADS 2 revêtent des aspects échographiques précis, typiques (kyste simple, nodule spongiforme, « white knight », macrocalcification isolée, thyroïdite subaiguë typique, et amas isoéchogènes confluents) facilitant leur classement.

Les scores 4A, 4B et 5 sont attribués aux nodules revêtant un aspect suspect.

Sans aucun des cinq signes forts, et avec une hypoéchogénéité modérée, le score 4A sera attribué.

Lorsqu'un nodule présente trois à cinq des signes de forte suspicion et/ou qu'il est accompagné d'adénopathie, il sera classé TI-RADS 5, score le plus élevé (Figure 1).

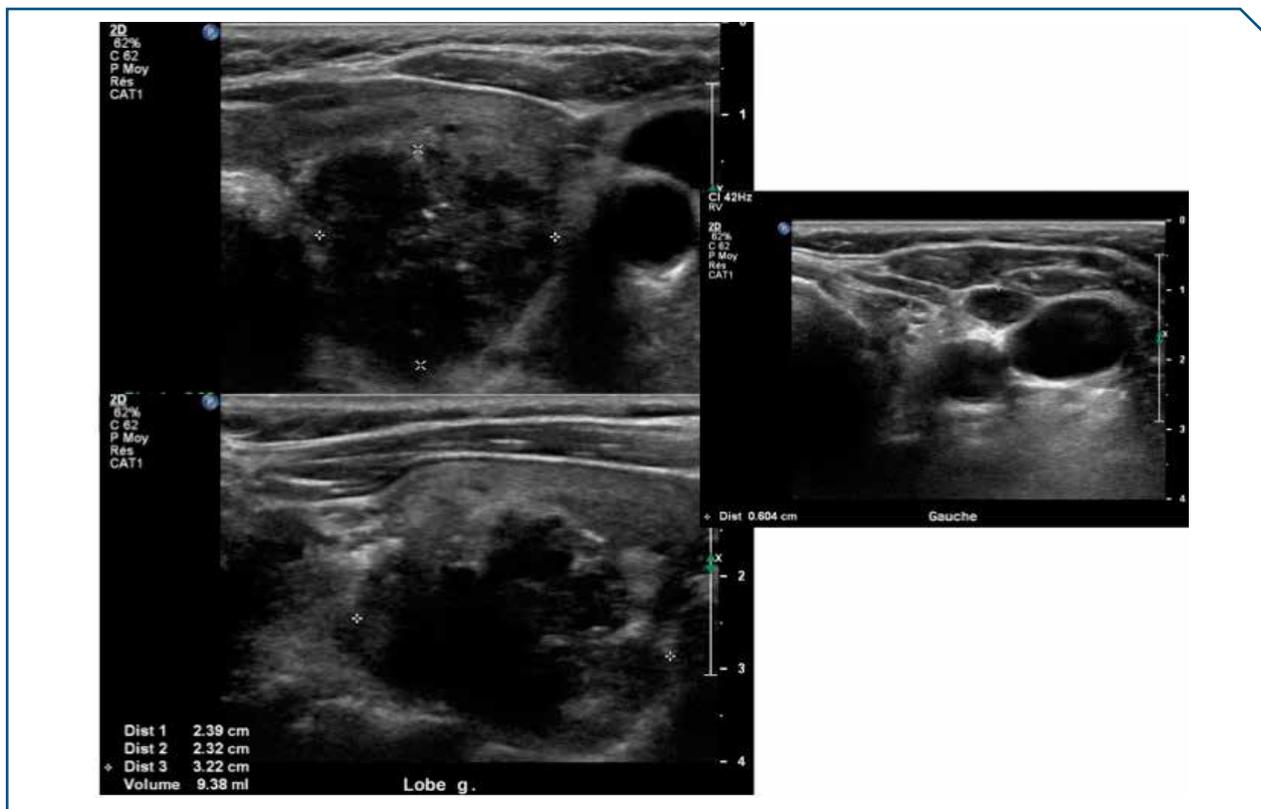


Figure 1.2 Nodule nettement hypoéchogène aux contours irréguliers avec une adénopathie hypoéchogène : TI-RADS 5 Confirmation Histologique de carcinome papillaire



Genotonorm[®]

somatropin (rbe)



Genotropin[®]

somatropin

LIPITOR[®] - TOTALIP[®]

LYRICA[®]
PREGABALIN



TRIPLIXAM[®]

DIMINUTION DU
PRIX DEPUIS LE
1^{ER} DÉCEMBRE
2015

COVERAM[®]

COVERSYL[®]

COVERSYL PLUS[®]

Preterax[®]



En l'absence d'adénopathie et avec moins ou deux signes de forte suspicion, le score 4B lui sera attribué (Figure 2) (Tableau 2).

Russ *et al.* ont testé l'efficacité diagnostique du système par un étude rétrospective sur 4500 nodules en comparant les signes échographiques aux résultats cytologiques et histologiques (1).

Comparée aux résultats cytologiques, la Valeur Prédictive Positive de chaque score a été calculé séparément ; elle est de 0, 0,25, 6, 69 et 100% pour le score 2, 3, 4A, 4B et 5 respectivement.

Les résultats concernant la sensibilité, la Valeur Prédictive Négative et la concordance interobservateur pourraient autoriser le suivi échographique des nodules TI-RADS 2 et

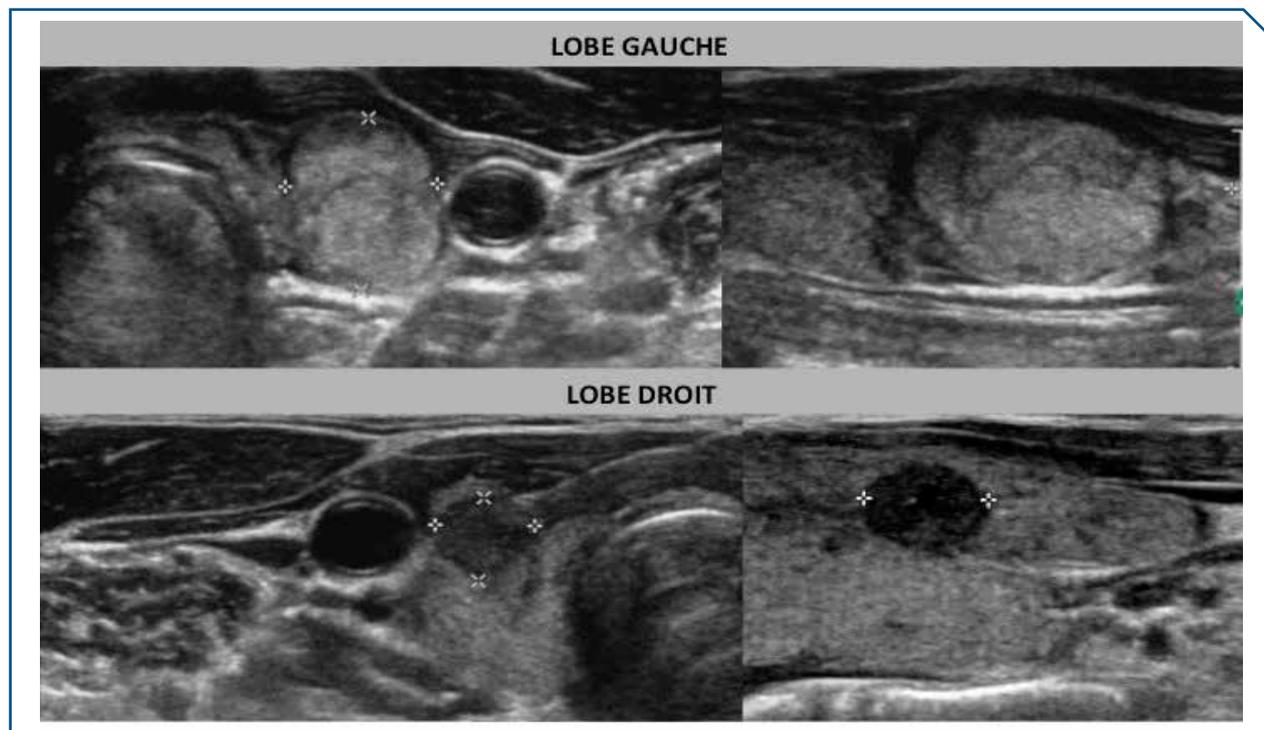


Figure 2. Chez la même patiente :
 Lobe gauche : un nodule isoéchogène aux limites nettes TI-RADS 3 (histologie bénigne)
 Lobe droit : un nodule nettement hypoéchogène aux contours nets sans adénopathie TI-RADS 4B (histologie carcinome papillaire)

Tableau 2.

SCORE TIRADS	SIGNIFICATION	ASPECT
2	BENIN	Kyste simple Nodules spongiformes White knight Macrocalcification isolée Thyroïdite subaiguë Amas hypoéchogènes confluent
3	TRES PROBABLEMENT BENIN	0 signe de forte suspicion Isoéchogène Hyperéchogène
4A	FAIBLE SUSPICION DE MALIGNITÉ	0 signe de forte suspicion Modérément hypoéchogène
4B	FORTE SUSPICION DE MALIGNITE	1 ou 2 signes de forte suspicion Pas d'adénopathie
5	PRATIQUEMENT CERTAINEMENT MALIN	3 à 5 signes Et/ou adénopathie

3, représentant 52,4% des la totalité des nodules évitant des cytoponctions inutiles. Le critère principal menant à l'indication de la cytoponction pour analyse cytologique sera alors la croissance nodulaire.

Il est intéressant de noter que certains critères échographiques habituellement utilisés pour l'analyse nodulaire (macrocalcification, vascularisation centrale, halo, composante kystique prédominante) ne sont pas retenus dans la classification TI-RADS. Malgré tout, il est intéressant de les connaître et de les reconnaître, afin d'augmenter notre confiance diagnostique ou de moduler nos décisions (ponctions).

L'apport de l'élastographie comme élément complémentaire a aussi été étudié par l'équipe de Gilles Russ.

Le principe physique de l'élastographie repose sur la mesure de la rigidité des tissus. En appliquant une contrainte (avec la sonde d'échographie), on analyse la déformation des tissus pour calculer l'élasticité relative. Ceci permet de différencier les structures dites « dures » des structures dites « molles ».

Même si cette technique est pratiquée en routine par certaines équipes, elle est restée en cours d'évaluation et de validation.

Dans la version simplifiée TI-RADS, l'indice de rigidité anormale rentre dans la catégorie des signes de forte suspicion de malignité.

Russ *et al.* ont évalué les performances diagnostiques de l'élastographie seule et combinée avec l'échographie classique. Les résultats sont bons avec une sensibilité à 74 % concernant l'élastographie seule alors que d'autres études l'évaluent entre 88 et 967%, la spécificité est excellente à 93% (2). Plusieurs études portant sur l'évaluation de l'élastographie proposent des résultats discordants (différence de technique élastographique). Il semble malgré tout qu'elle permet une meilleure sensibilité en termes de détection des carcinomes thyroïdiens et qu'elle permettrait d'éviter un certain nombre de cytoponctions inutiles en améliorant le classement (3,4).

Comme toutes les classifications, la classification TI-RADS a ses limites. Les scores extrêmes sont souvent établis de façon univoque alors que les scores intermédiaires sont plus litigieux. Dans ces cas, la recherche de signes annexes semble nécessaire et une surveillance rapprochée à la recherche d'une croissance nodulaire ou de modifications doit être proposée, afin d'éviter des cytoponctions inutiles ou des faux négatifs.

Comme toujours, l'échographie et *a fortiori* l'élastographie sont des techniques opérateurs-dépendants.

La classification TI-RADS permet d'analyser, de classer et de surveiller les nodules thyroïdiens de façon robuste et reproductible. Elle permet une stratification quantitative du risque de malignité. Elle est facile à appliquer même si certains critères restent opérateur-dépendants. Elle a pour but de rationaliser les indications de ponctions.

RÉFÉRENCES

1. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Biennu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 2013;168(5):649-55.
2. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, *et al.* New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(3):687-91.
3. Hambly NM, Gonen M, Gerst SR, Li D, Jia X, Mironov S, *et al.* Implementation of evidence-based guidelines for thyroid nodule biopsy: a model for establishment of practice standards. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):655-60.
4. McQueen AS, Bhatia KS. Thyroid nodule ultrasound: technical advances and future horizons. *Insights Imaging* 2015;6(2):173-88.

AFFILIATIONS

1. Pr Emmanuel COCHE, Cliniques universitaires Saint-Luc Service de Radiologie, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Correspondance

Dr DOMITILLE MILLON

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



Tilman®

Laboratoire pharmaceutique belge certifié GMP
Spécialiste du médicament à base de plantes



Tilman®



l'Entreprise de l'Année® 2013
Entrepreneur of the year

info@tilman.be ■ +32 (0) 84 320 340 ■ www.tilman.be

« Maladies chroniques »

Programme

09.00 Accueil et inscription

09.30 Introduction

Prof. P. Saussoy et Dr. A. Verroken, CUSL

ACTUALITÉS EN BIOLOGIE, PREMIÈRE PARTIE

Modérateurs: Pharm. Biol. C. Fillée, Dr. V. Costigliola

09.35 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Pr. A.C. Pouleur, CUSL

10.00 Insuffisance rénale: estimation de la fonction et nouveaux marqueurs

Pr. N. Demoulin, CUSL / Pr. P. Wallemacq, CUSL

10.25 Diabète de type II et complications

Pr. M.P. Hermans, CUSL

10.50 Questions et discussion

11.00 Pause café

ACTUALITÉS EN BIOLOGIE, DEUXIÈME PARTIE

Modérateurs: Pr. H. Rodriguez, Pr. S. Eeckhoudt

11.20 HIV en 2016

Dr. L. Belhkir, CUSL

11.45 Monitoring moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : que faire en pratique ?

Pr. P. Saussoy, CUSL

12.10 Hépatite Chronique, relation entre sérologie et anatomo-pathologie

Dr. M. Komuta, CUSL

12.35 Questions et discussion

12.45 Posters et Lunch

ACTUALITÉS EN BIOLOGIE, TROISIÈME PARTIE

Modérateurs: Pr. D. Gruson, Pr. V. Haufried

14.00 Evaluating sample quality and transportation

Pr.M. Plebani, Padova, Italy

14.25 Apport de la santé mobile au patient chronique

Pr. B. Macq, UCL

14.50 Autotest et prise en charge du diabète: le regard du patient

Mr. J.P. Vloebergh, CUSL

15.15 Questions et discussion

15.30 Cancer de l'ovaire: perspectives liées aux nouveaux marqueurs

Pr. J.L. Squifflet, CUSL, Dr. D. Maisin, CUSL

15.55 Optimisation de la prescription en gériatrie

Dr. J. Paul, CUSL/Valida

16.20 Etablissement de valeurs de référence: quelle approche?

Pr. J.P. Tomasi, CUSL

16.45 Discussion et clôture de la journée

Pr. P. Wallemacq, CUSL



LIEU

Auditoire Roi Baudouin B
 Tour Franklin entrée F
 Avenue Mounier - 1200 Bruxelles

ACCREDITATION EN COURS

Biologie clinique : 16003537
 Ethique et économie : 16003538

RENSEIGNEMENTS

DÉPARTEMENT DES LABORATOIRES CLINIQUES
 Madame Michelle Trehou
 Email : michelle.trehou@uclouvain.be
 Tel +32 2 764 68 81

LE RÔLE DE LA CYTOLOGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES NODULES THYROÏDIENS

A. Camboni

Summary

Cytology plays a key role in the management of thyroid nodules. This technique may prove to be a valuable diagnostic tool for differentiating benign lesions from malignant ones, enabling us to better select those nodules that warrant surgery. The middle cytology liquid allows us to complete this process by adding immunocytochemical or molecular biology tests, as necessary. In the event of nodules presenting atypia of undetermined significance, recent studies have revealed that genome sequencing for detecting BRAF or RAS mutations may permit to assess the risk for malignancy of these thyroid nodules. It should yet be mentioned that only a close collaboration with the clinicians in charge of the patient, in addition to a sound correlation with clinical-radiological data, allows the cytological thyroid examination to prove well-performing.

KEYWORDS

Cytopathology, Bethesda classification, thyroid nodule, thyroid cancer, cytology

La cytologie joue un rôle primordial dans la prise en charge des nodules thyroïdiens. Il s'agit tantôt d'un outil véritablement diagnostique pour des lésions bénignes ou malignes, tantôt d'un outil de dépistage avec sélection des nodules justifiant une chirurgie. La cytologie en milieu liquide nous permet de compléter cette démarche par des examens complémentaires immunocytochimiques ou de biologie moléculaire. De plus, dans le cas de nodules avec atypies de signification indéterminée, de récentes études montreraient une contribution potentielle d'un séquençage de gènes tels que BRAF ou RAS pour l'évaluation du risque de malignité de ces nodules. Rappelons néanmoins que seule une étroite collaboration avec les cliniciens et une corrélation avec les données clinico-radiologiques permettent un bon rendement de l'examen cytologique de la thyroïde.

Les nodules thyroïdiens sont très fréquents dans la population générale (4-7% des adultes) avec une nette prépondérance féminine. Cette prévalence est encore plus grande (20-30% et jusqu'à 70% selon les études et l'âge des sujets) si l'on inclut les nodules non palpables, détectés à l'imagerie (incidentalomes) ou à l'autopsie. La majorité de ces nodules sont bénins, moins de 10% sont malins. La ponction à l'aiguille fine (PAF) sous guide sonographique (US) joue un rôle clé dans l'évaluation des patients avec un ou plusieurs nodules thyroïdiens. Il s'agit d'une technique rapide, simple, fiable, peu onéreuse, généralement peu invasive et associée à une faible morbidité, qui permet de sélectionner adéquatement les patients qui devraient bénéficier d'une chirurgie, réduisant significativement les actes chirurgicaux effectués pour des nodules thyroïdiens bénins (par exemple: goitre multinodulaire, nodule colloïde).

Malgré la PAF montre une sensibilité de 95% et une spécificité entre 70-86% (selon les séries), la moitié des nodules réséqués restent bénins. L'objectif principal de la cytologie thyroïdienne est de confirmer la bénignité du nodule ou de dépister un carcinome. Cet examen est performant pour le diagnostic des lésions bénignes et du carcinome le plus fréquent, le carcinome papillaire. Cependant, la cytologie ne permet pas de poser un diagnostic précis dans le cadre des lésions d'architecture vésiculaire telles que l'adénome vésiculaire et le carcinome vésiculaire. Ceci vient surtout du fait que seul l'examen histologique standard permet, pour la catégorie des lésions folliculaires, de différencier de manière certain un adénome d'un carcinome. En effet, la malignité des lésions folliculaires est définie sur la base de critères histologiques (mise en évidence d'une invasion extracapsulaire et/ou vasculaire). Par contre, la PAF permet un vrai diagnostic positif pour certaines tumeurs thyroïdiennes (carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome anaplasique, lymphome, métastase...).

La réussite de la PAF et son rôle contributif dans la prise en charge thérapeutique sont variables et dépendent de multiples facteurs (la technique de ponction et de préparation des lames cytologiques, l'expérience du ponctionner et du cytopathologiste). L'étroite collaboration entre le clinicien et le cytopathologiste offre

de nombreux avantages qui permettent d'optimiser le rendement de cet examen.

LA CLASSIFICATION DE BETHESDA

La classification cytologique de Bethesda (1, 2) pour les nodules de la thyroïde est une classification internationale qui a permis de standardiser les critères diagnostiques et la prise en charge des nodules thyroïdiens (annexe 1). Elle reconnaît six catégories cytologiques fondées sur des critères cytologiques précis qui ont fait l'objet d'un descriptif publié dans un atlas disponible pour tout pathologiste. Cette terminologie présente un double avantage : chaque catégorie cytologique est associée à un risque de cancer et à une conduite à tenir thérapeutique (suivi clinique, répétition de la ponction, lobectomie, ou thyroïdectomie), ce qui permet d'harmoniser la prise en charge du patient.

La quantité et la représentativité du matériel doivent être évaluées pour chaque PAF de la thyroïde. Les frottis peuvent être non valables ou non diagnostiques par insuffisance de cellules et/ou par la présence d'éléments rendant leur évaluation insatisfaisante (trop de sang, artéfact de fixation...). Les critères pour un matériel valable ne sont pas stricts et varient selon les recommandations et le contexte. Est considéré comme valable, un matériel cytologique contenant au moins six groupes de dix cellules folliculaires bien visibles. Néanmoins, la corrélation avec les données ultrasonographiques est essentielle, d'où l'importance de

la collaboration clinico-pathologique. Par exemple la ponction d'un kyste qui ne contient que des macrophages ou des sidérophages ; elle est considérée comme représentative de la partie kystique de la lésion pour autant qu'il n'y ait aucune composante solide et aucune caractéristique radiologique suspecte (Catégorie I).

Le bénéfice de la PAF thyroïdienne provient surtout du fait de pouvoir interpréter de façon fiable un prélèvement comme « bénin » (Catégorie II), évitant de ce fait une chirurgie de la thyroïde. Cette catégorie représente 60- 70 % des PAF thyroïdiennes. Dans cette catégorie le risque de cancer estimé est très faible, de l'ordre de 0 à 3 %.

La catégorie III (atypies de signification indéterminée : AUS) représente une minorité des PAF thyroïdiennes et correspond à des cas où les critères cytologiques requis pour répondre « suspects de malignité » ne sont pas présents, mais avec quelques modifications cytonucléaires qui ne permettent pas d'assurer le caractère bénin du nodule. Les cas ainsi classés ne doivent pas dépasser 7 % des ponctions thyroïdiennes. Le risque de cancer estimé est de l'ordre de 5 à 15 %. Il est recommandé d'effectuer une deuxième ponction sous contrôle échographique dans un délai de trois à six mois. Dans la plupart des cas, la nouvelle PAF permettra de reclasser ces nodules dans une catégorie plus précise.

La catégorie IV (néoplasie folliculaire ou suspicion de néoplasie folliculaire) vise à orienter ces patients vers une chirurgie (lobectomie). L'objectif de cette catégorie

Tableau 1. Système de Bethesda 2010. (Adapté de Ali and Cibas, 2010)

Catégorie (prévalence)	Terminologie	Risque de cancer	Suivi clinique
1 (<15%)	Non diagnostique	?	Si nodule solide, 2e ponction après un délai de 3 mois Si nodule kystique, corrélér avec la clinique et US. Si zones suspectes ré-aspirer sous contrôle US
2 (60%)	Bénin	0-3 %	Simple contrôle échographique à 6 — 18 mois d'intervalle pendant une période de 3 à 5 ans
3 (<7%)	Lésion folliculaire de signification indéterminée ou atypies de signification indéterminée (AUS)	5-15 %	2e ponction dans un délai approprié (3 à 6 mois) sous contrôle échographique
4 (6-11%)	Néoplasme folliculaire / Néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires	15-30 %	Contrôle chirurgical (lobectomie)
5 (2-8%)	Suspect de malignité	60-75 %	Contrôle chirurgical (thyroïdectomie totale ou lobectomie)
6 (5-8%)	Malin	97-99 %	Contrôle chirurgical (thyroïdectomie totale) ou traitement médical spécifique (radiothérapie et/ou une chimiothérapie)

est d'identifier les nodules qui pourraient être des carcinomes vésiculaires ou oncocytaires pour les orienter vers une lobectomie, puisque le diagnostic de carcinome vésiculaire bien différencié ou de carcinome oncocytaire est impossible cytologiquement et repose exclusivement sur la mise en évidence de signes d'invasion vasculaire ou capsulaire sur la pièce de résection. Le diagnostic définitif ne pourra donc être posé que sur la pièce opératoire.

Dans la catégorie V (suspect de malignité) sont inclus tous les cas pour lesquels la malignité est vraisemblable, mais ne peut être affirmée, soit parce que le nombre de cellules est insuffisant, soit parce qu'il manque un ou deux critères pour permettre un diagnostic formel. Il est nécessaire dans chaque cas de préciser le type du cancer suspecté (carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome peu différencié, lymphome ou métastase). Cette catégorie inclut les différents types de cancers de la thyroïde, à l'exception des nodules suspects de pouvoir correspondre à un carcinome vésiculaire ou à un carcinome oncocytaire à classer dans la catégorie précédente. Le risque de cancer estimé est de l'ordre de 60 à 75 %.

La catégorie VI (malin) est réservée au cas pour lesquels la cytologie permet d'affirmer la malignité. La sous-catégorie doit être mentionnée dans le compte-rendu (carcinome papillaire, médullaire, peu différencié, anaplasique, lymphome, métastase, ...).

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES : IMMUNOCYTOCHIMIE ET MARQUEURS MOLÉCULAIRES

À partir des produits cytologiques issus des ponctions thyroïdiennes à l'aiguille fine des analyses immunohistochimiques peuvent être réalisées dans de cas particuliers.

Lors de la conférence de Bethesda, l'étude immunocytochimique pour les ponctions des nodules thyroïdiens a été recommandée pour le diagnostic différentiel entre adénome thyroïdien et adénome parathyroïdien inclus dans la glande thyroïde ; pour confirmer un diagnostic de carcinome médullaire ; pour le diagnostic différentiel carcinome indifférencié primitif versus métastase ; et dans le cas de lymphomes.

L'utilisation de l'immunohistochimie est aussi recommandée pour les lésions de nature « indéterminée » qui représentent 10-40 % des nodules ponctionnés et qui englobent plusieurs sous-types de lésions thyroïdiennes : les lésions folliculaires de signification indéterminée (catégorie 3), les néoplasies folliculaires et les néoplasies à cellules oncocytaires (catégorie 4), et les lésions suspectes de malignité (catégorie 5). L'expression de la Galactine-3 peut être utile dans ces lésions de nature « indéterminée » pour distinguer entre lésion bénigne et maligne (3, 4). Ce test immunohistochimique montre une spécificité de 93% et une sensibilité de 78%. La présence des faux négatifs (environ 22%) semble être liés en partie à des problèmes de nature

technique, et en partie à la possible présence d'altérations moléculaires additionnelles qui intéressent le gène *LGALS3* (3).

Un nombre croissant de publications montre que les différentes analyses moléculaires pratiquées à partir de produits de cytoponction thyroïdienne augmentent de façon significative la spécificité du diagnostic des nodules thyroïdiens, particulièrement dans les lésions de nature « indéterminée » (4, 5)

Quatre types de mutation représentent la grande majorité des mutations somatiques actuellement connues (tableau 2), ayant le plus grand impact pour le diagnostic et le pronostic des carcinomes folliculaires et papillaires de la thyroïde : il s'agit des mutations ponctuelles de *BRAF* et de *RAS* et des réarrangements de *RET/PTC* et de *PAX8/PPAR γ* . Les mutations constitutionnelles de *RET* permettent de distinguer les formes familiales et les formes sporadiques des carcinomes médullaires de la thyroïde.

La majorité des études réalisées explorent le rôle diagnostique de la présence d'une mutation *BRAF*. Toutes les études

Tableau 2. Principales altérations génétiques et mutations observées en pathologie thyroïdienne. (Adapté de Hofman, 2011)

Type histologique	Terminologie
Carcinome folliculaire	
PAX8-PPAR γ	35
RAS	45
Carcinome papillaire	
BRAF	45 – 60
RET/ PTC	20
RAS	10
Carcinome anaplasique	
TP53	70
B-caténine	50 – 70
RAS	50
BRAF	20
Carcinome peu différencié	
RAS	35
B-caténine	20
TP53	20 – 30
BRAF	20
Carcinome médullaire	
RET formes familiales	> 95
RET formes sporadiques	50

réalisées montrent que parmi les cytoponctions qui étaient *BRAF* positives, les tumeurs enlevées chirurgicalement étaient des carcinomes papillaires de la thyroïde (6, 7). D'autres études ont exploré l'intérêt d'une détection des mutations de *RET/PTC*, *TRK* ou de *RAS* sur du matériel de cytoponction. Il semble que l'impact diagnostique est d'autant plus important qu'un panel comportant la recherche de plusieurs de ces mutations est réalisé. Les réarrangements chromosomiques de type *RET/PTC* n'ont été retrouvés que dans des carcinomes, jamais dans des nodules bénins ni des adénomes vésiculaires (5). L'intérêt de rechercher des mutations activatrices de Ras semble plus discutable puisque cet événement est retrouvé également fréquemment dans les tumeurs bénignes (6).

En outre, ces biomarqueurs moléculaires peuvent ainsi contribuer à évaluer le pronostic de ces tumeurs. La mutation *BRAFV600E* est considérée comme étant un biomarqueur pronostique des carcinomes papillaires de la thyroïde (6, 7). Les résultats obtenus sur de larges cohortes de patients montrent que la plupart des carcinomes papillaires de la thyroïde mutés pour *BRAF* ont un potentiel évolutif plus agressif (7).

Cela souligne l'intérêt majeur de les rechercher afin de guider le choix de la chirurgie et le geste qui en découlera.

Annexe 1. Catégories diagnostiques recommandées (terminologie Bethesda 2010)

I – Prélèvement non satisfaisant, non diagnostique
<ul style="list-style-type: none"> • Peu ou pas de cellules épithéliales • Cellules mal conservées ou mal visibles (hémorragiques+++) • Liquide de kyste
II – Bénin
<ul style="list-style-type: none"> • Nodule colloïde • Thyroïdites (lymphocytaire, granulomateuse subaiguë)
III – Atypies de signification indéterminée ou lésion vésiculaire de signification indéterminée
(ASI ou <i>atypia of undetermined significance</i> « AUS »)
IV – Tumeur vésiculaire ou tumeur oncocytaire (à cellules de Hürthle)
V – Suspect de malignité (préciser le type)
<ul style="list-style-type: none"> • Suspecte de carcinome papillaire • Suspecte de carcinome médullaire • Suspecte de carcinome peu différencié • Suspecte de lymphome • Suspecte de métastase d'un carcinome
VI – Malin (préciser le type)
<ul style="list-style-type: none"> • carcinome papillaire • carcinome médullaire • carcinome indifférencié (anaplasique) • carcinome peu différencié • métastase, lymphome

RÉFÉRENCES

1. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes*. New-York: Springer; 2010.
2. Cochand-Priolleta B, Vielh P, Royer B, Belleannée G, Collet J-F, Goubin-Versini I, Leteurre E. Cytopathologie thyroïdienne : le système de Bethesda 2010. *Ann Pathol* 32(3):177–183.
3. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, *et al*; Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG). Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008 Jun; 9(6):543-9.
4. Gómez Sáez JM. Diagnostic usefulness of tumor markers in the thyroid cytological samples extracted by fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010 Mar; 10(1):47-56.
5. Bricaire-Dubreuil L. *Detection of molecular abnormalities in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule*. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition. Septembre 2012.
6. Hofman P. *Apport de la biologie moléculaire en pathologie thyroïdienne*. Revue francophone des laboratoires. Janvier 2011.
7. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and Its Association with Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Dec; 97(12): 4559–4570.

Correspondance

Dr. ALESSANDRA CAMBONI
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Anatomie Pathologique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles



Xarelto®

rivaroxaban

LE DULAGLUTIDE (TRULICITY®) EST UN NOUVEL ANALOGUE DU GLP-1 À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2. COMMENT ? AVEC QUELS RÉSULTATS ?

M. Buyschaert

Summary

GLP-1 analogs are nowadays a validated treatment in type 2 diabetes, due to both their glycemic and extraglycemic effects. Dulaglutide (Trulicity®) is a new long-acting analog. Treatment pattern is characterized by once-weekly injection of 1.5 (or 0.75) mg.

The aim of this article is to review recent results of the AWARD program and to discuss the position of this new agent in a modern therapeutic approach of type 2 diabetes.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, treatment, GLP-1 analogs, dulaglutide

Les analogues du GLP-1 occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement du diabète de type 2, sachant leurs effets glycémiques et extraglycémiques. Le dulaglutide (Trulicity®) est un nouvel analogue à longue durée d'action à injecter une fois par semaine à la dose de 1.5 (ou 0.75) mg.

L'objectif de l'article est de revoir les résultats, en particulier du programme AWARD, et de discuter la place de ce médicament dans l'algorithme thérapeutique moderne.

What is already known about the topic?

Several GLP-1 analogs are already available. They differ by their molecular structure and half-life. The position of these agents is now validated, as a consequence of their efficiency.

What does this article bring up for us?

Dulaglutide is a new GLP-1 long-acting analog. We review the characteristics of this agent as well as the results of recent clinical trials.

Que savons-nous à ce propos ?

Nous disposons déjà dans l'arsenal de traitement du diabète de type 2 de plusieurs analogues du GLP-1. Ils se différencient par leur structure moléculaire et leur demi-vie. La place de ces médicaments est aujourd'hui validée, sachant leur efficacité.

Que nous apporte cet article ?

Le dulaglutide est un nouvel analogue du GLP-1 à longue durée d'action. Nous revoyons les caractéristiques de ce médicament et analysons les résultats de tous les essais cliniques récents

L'International Diabetes Federation recensait en décembre 2015 415 millions de personnes diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 8.8 %. La majorité de ces malades (80-90 %) présentait un diabète de type 2 (non insulino-dépendant) (1). Par-delà ce constat épidémiologique - préoccupant -, il est aujourd'hui unanimement reconnu par la communauté scientifique qu'une hyperglycémie chronique chez ces sujets est associée au développement quasi inexorable de complications micro - et macrovasculaires et/ou neurologiques (2-4). Ceci étant, un ensemble d'essais interventionnels a démontré, *a contrario*, qu'une « excellence glycémique », initiée dès le diagnostic de diabète, permettait d'éviter de telles lésions, y compris cardiovasculaires (5,6). Ce sont ces études, en particulier la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ont définitivement ancré le concept d'optimisation glycémique qui, décliné en termes d'hémoglobine glycatée (HbA_{1c}), sacralisait une valeur cible inférieure ou égale à 7.0 %, même s'il y a aujourd'hui des « nuances » dans le contexte d'une « personnalisation » de la prise en charge (5,7).

Pour atteindre cet objectif, les praticiens disposent en 2016 d'une palette riche en médicaments hypoglycémisants efficaces (8,9). Eu égard à leur mode d'action et à leurs effets pluriels (glycémiques/extraglycémiques), les analogues du GLP-1 (GLP-1 RAs pour Glucagon-like-Peptide-1 Receptor Agonists) occupent désormais dans l'algorithme du diabète de type 2 une place privilégiée en deuxième (bithérapie) ou troisième ligne (trithérapie), ou encore en association avec une insuline basale (8,9).

Le but de cet article est de discuter, sur base de résultats très récents de la littérature scientifique, le rôle et l'intérêt potentiel du dulaglutide (Trulicity®), un nouveau GLP-1 RA à durée d'action prolongée, disponible en Belgique depuis mars 2016.

LES ANALOGUES DU GLP-1 « EN GÉNÉRAL »

L'efficacité thérapeutique des GLP-1 RAs a été établie par un ensemble d'études randomisées ou observationnelles, dont les nôtres (10-13). Leur mécanisme d'action « antihyperglycémique » (qui a déjà fait l'objet d'articles dans la revue *Louvain Médical*) est aujourd'hui parfaitement élucidé (14).

En résumé, ils agissent essentiellement par une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules B et, dans une moindre mesure, par une amélioration de la sensibilité à l'insuline (15). Le bénéfice glycémique subséquent est obtenu sans aucune majoration du risque d'hypoglycémie, sachant que l'action des GLP-1 RAs est « glucodépendante ». Contribuent également à l'amélioration du contrôle glycémique une inhibition (elle aussi glucodépendante) de la sécrétion de glucagon par les cellules A des îlots ainsi qu'une diminution de l'appétit et un ralentissement de la vitesse de vidange gastrique (14).

Les dividendes de ces effets métaboliques et cliniques sont une réduction de l'HbA_{1c}, généralement de l'ordre de 1.0 à 1.5 % (sans augmentation des hypoglycémies) et une perte pondérale de 2 à 4 kgs. Plusieurs études rapportent également une baisse de la pression artérielle systolique ainsi qu'une amélioration du profil lipidique en termes de LDL-cholestérol et de triglycérides (12). Il est intéressant de mentionner certains bénéfices collatéraux de l'administration de ces médicaments comme une régression de la stéatose hépatique ou, comme nous l'avons publié, des lésions de psoriasis chez des sujets diabétiques de type 2 (16).

Les données de la littérature convergent donc pour justifier la place actuelle des GLP-1 RAs dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

En Belgique, comme l'indique le tableau 1, nous disposons en 2016 de six molécules de GLP-1 RAs. Elles se différencient par leur structure et leur durée d'action qui varient de quelques heures à plusieurs jours.

Tableau 1. Inventaire des analogues du GLP-1 disponibles en Belgique en 2016

Composé	Nom commercial	Dosage	Demi-vie	Administration (sous-cutanée)	Programmes d'études ou essais
exenatide	Byetta®	5/10 µg	2,4 h	2x/jour	Refs 10,11
lixisenatide	Lyxumia®	10/20 mg	2,7 – 4,3 h	1x/jour	GetGoal
liraglutide	Victoza®	0,6/1,2/1,8 mg	13 h	1x/jour	LEAD
exenatide (once weekly)	Bydureon®	2 mg	7 – 14 j	1x/semaine	DURATION
albiglutide	Eperzan®	30/50 mg	6 – 7 j	1x/semaine	HARMONY
dulaglutide	Trulicity®	0,75/1,5 mg	4,7 j	1x/semaine	AWARD

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU DULAGLUTIDE (TRULICITY®)

Le dulaglutide est constitué de deux chaînes de GLP-1 modifié (résistant à la dégradation par les enzymes dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4]), liées de manière covalente par un pont peptidique à la chaîne lourde (fragment Fc) d'une immunoglobuline humaine (Ig G4). Les séquences GLP-1 ont une homologie d'environ 90 % avec le GLP-1 natif (3 acides aminés de différence), ce qui les rend très peu immunogènes (17,18).

L'absorption à partir du tissu sous-cutané de la molécule est ralentie, sachant sa grande taille qui limite aussi sa clairance rénale. Il en résulte une demi-vie de l'ordre de 4.7 jours, autorisant un traitement par une seule injection hebdomadaire. Par ailleurs, l'insuffisance rénale ne constitue pas une contre-indication médicale. Le médicament est disponible en Belgique, administré par voie sous-cutanée aux doses de 0.75 et 1.5 mg par semaine. La seringue du stylo-injecteur contient déjà le produit « actif », ce qui évite toute manipulation par le patient pour reconstituer *in situ* l'analogue du GLP-1.

SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX EFFETS THÉRAPEUTIQUES DU DULAGLUTIDE

1. Dans le champ glycémique

Au cours des deux dernières années, plusieurs études randomisées dans le cadre du programme AWARD (pour Assesment of Weekly Administration of LY 2189265 [dulaglutide] in Diabetes) ont démontré un remarquable effet antihyperglycémiant du dulaglutide aux doses de 0.75 mg et de 1.5 mg/semaine tant sur les glycémies à jeun que sur les profils glycémiques (8 mesures par jour) et le taux d'HbA_{1c}. Le tableau 2 montre les différents essais cliniques réalisés et les principaux résultats en termes d'HbA_{1c} par rapport à un placebo et/ou à un comparateur actif (19-25).

L'objectif primaire de toutes ces études était de démontrer une « non-infériorité » du dulaglutide vs. les comparateurs et, si celle-ci était prouvée, d'identifier son éventuelle « supériorité » statistique. Les durées de suivi variaient de 24 à 52 semaines avec une évaluation de l'objectif primaire à 24-26 ou 52 semaines.

Tableau 2. ETUDES AWARD
Evolution de l'HbA_{1c} sous dulaglutide et comparateurs

	Semaines (n) avant objectif primaire et [durée totale de l'étude] (semaines)	Traitement background	Comparateur(s)	Δ HbA _{1c} (%)				Statistique° (à l'objectif primaire)
				Placebo (P)	Comparateur actif (CA)	D1*	D2*	
AWARD 1	26 [52]	pioglitazone + metformine	placebo/ exenatide	-0.46 [-	-0.99 -0.80	-1.30 -1.07	-1.51 -1.36]	D2-D1 sup vs P et CA (p < 0.001)
AWARD 2	52 [52]	metformine + glimepiride	glargine	-	-0.63	-0.76	-1.08	D2 sup vs CA (p < 0.001) D1 non inf. vs CA (p < 0.001)
AWARD 3	26 [52]	« lifestyle »	metformine	- [-	-0.56 -0.51	-0.71 -0.55	-0.78 -0.70]	D2 sup vs CA (p = 0.002) D1 sup vs CA (p = 0.02)
AWARD 4	26 [52]	insulinothérapie conventionnelle	glargine**	- [-	-1.41** -1.23**	-1.59** -1.42**	-1.64** -1.48**]	D2 sup vs CA (p = 0.005) D1 sup vs CA (p = 0.015)
AWARD 5	52 [52]	metformine	placebo/ sitagliptine	-0.03	-0.39	-0.87	-1.10	D2-D1 sup vs P et CA (p < 0.001)
AWARD 6	26 [26]	metformine	liraglutide (1,8 mg)	-	-1.36	-	-1.42	D2 non inf. vs CA (p < 0,001)
AWARD 7	En cours							
AWARD 8	24 [24]	glimepiride	placebo	-0.1	-	-	-1.4	D2 sup vs P (P < 0.001)
AWARD 9	En cours							

* D1 : dulaglutide 0,75 mg ; D2 : dulaglutide 1,5 mg/semaine

** glargine/dulaglutide ; lispro en injections prandiales

° Les résultats statistiques sont indiqués pour l'objectif primaire ; sup = supériorité ; non inf. = non infériorité statistique vs placebo (P) ou comparateur actif (CA)

Les résultats d'HbA_{1c} entre [] sont ceux colligés à la fin du suivi quand il ne correspond pas à l'objectif primaire

Comme indiqué dans le tableau 2, la baisse de l'HbA_{1c} sous dulaglutide 1.5 mg est habituellement largement supérieure à 1.0 % après 24-52 semaines de suivi. De plus, à cette dose, les auteurs mettent en évidence une supériorité statistique par rapport au placebo et aux comparateurs actifs, y compris l'insuline glargine. Seule exception, dans AWARD 6, Dungan *et al.* comparant chez 599 sujets le dulaglutide (n=299) et le liraglutide (n=300) observent des réductions d'HbA_{1c} respectivement de 1.42±0.05 et de 1.36±0.05 %, et concluent à une « non-infériorité » (24). Dans une autre étude, Odawara *et al.* observait cependant après 52 semaines une diminution de l'HbA_{1c} plus importante (-0.20 % ; Intervalles de Confiance : -0.39-0.01, p=0.04) sous dulaglutide (0.75 mg/sem) que sous liraglutide (0.9 mg/j) dans une cohorte de patients japonais (26). Le tableau 2 montre également que la réduction d'HbA_{1c} reste plus importante sous dulaglutide 0.75 (quoique moindre par rapport au dulaglutide 1.5 mg) que sous un placebo ou comparateur actif. Comme l'illustre enfin ce tableau, les résultats observés à moyen terme (si l'objectif primaire était évalué à 24 ou 26 semaines) étaient consolidés à plus long terme en fin d'étude.

Dans ce contexte, le pourcentage de patients qui atteignent un objectif prédéterminé d'HbA_{1c} en fin de suivi est aussi significativement plus élevé sous dulaglutide que sous comparateurs. Pour une cible d'HbA_{1c} à 7.0 %, il est proche de 60 % sous dulaglutide 1.5, 33 % sous sitagliptine (AWARD 5) (23), 35 % sous exenatide (AWARD 1) (19), 30.9 % sous glargine (AWARD 4) (22) et 54 % sous metformine (AWARD 3) (21). Par contre, les pourcentages sont comparables dans les cohortes dulaglutide et liraglutide (24).

Ces résultats favorables font suite, *partim*, à une amélioration significative de la sécrétion d'insuline sous dulaglutide vs. les comparateurs, évaluée par HOMA-B, sans qu'il n'y ait de modifications significatives de la sensibilité à l'insuline dans la majorité des essais AWARD.

2. Dans le champ extraglycémique

Les études AWARD ont mis en évidence, dans leur ensemble, une perte pondérale sous dulaglutide 1.5 variant de 1.3 à 3.0 kgs au cours du suivi. Elle était significativement plus importante par rapport à celle observée sous sitagliptine (-3.03±0.22 vs. -1.53±0.22 kgs, p<0.001) et sous glargine (-1.87±0.24 vs. +1.44±0.24, p<0.001). Une perte pondérale, habituellement de moindre ampleur, était aussi objectivée sous dulaglutide 0.75 (19-25).

Plusieurs essais, en particulier AWARD 3 et AWARD 5, ont objectivé en fin de suivi une diminution significative de la pression artérielle systolique (de l'ordre de 1.7 à 1.9 mmHg), par rapport à celle mesurée à l'inclusion (20, 22). À l'opposé, il n'a pas été observé de modification de la tension diastolique. Enfin, une légère baisse des taux de LDL-cholestérol et/ou de triglycérides a également été constatée sous dulaglutide, en particulier dans AWARD 1 et AWARD 5 (19-23).

Dungan *et al.*, dans une étude *post hoc* de ce programme AWARD, ont rapporté qu'en égard à un objectif « composite » [HbA_{1c} <7.0 %, sans gain pondéral ni hypoglycémie], il y avait une « plus-value » significative du dulaglutide 1.5 par rapport à la metformine, à la sitagliptine, à l'exenatide et à la glargine (27). Ces résultats, et d'autres, contribuent sans doute à une amélioration des index de qualité de vie, comme rapporté par Yu *et al.* en 2015 (28). La simplicité d'utilisation du stylo semi auto-injecteur de Trulicity® liée aussi au fait de ne pas devoir « reconstituer » mécaniquement le produit actif dans la seringue, pourrait également rendre compte de ces résultats.

EFFETS SECONDAIRES ET SÉCURITÉ

Comme pour les autres GLP-1 RAs, les principaux effets indésirables du dulaglutide sont d'ordre digestif, en particulier en période « post-injection » (48h). Il s'agit le plus souvent, de manière très modérée, de nausées, vomissements, dyspepsie ou diarrhée. C'est au cours des deux premières semaines qu'ils sont mentionnés par 15 à 35 % des patients en fonction de la dose prescrite. Par après, ces symptômes s'amendent et ne sont plus signalés que par 5 à 6 % des sujets. Une augmentation des enzymes pancréatiques (qui restent cependant le plus souvent dans les limites de la normalité) a également été observée sous dulaglutide, sans qu'il n'y ait eu de majoration des cas de pancréatite vs. les groupes comparateurs. Cette observation est en phase avec le point de vue publié en 2014 dans le *New England Journal of Medicine* (29). Sur le plan thyroïdien, aucune élévation des taux de calcitonine plasmatique n'a été constatée au cours du suivi. Il n'y a pas eu d'autres effets secondaires plus fréquents dans les groupes dulaglutide par rapport aux cohortes de comparaison. Il convient néanmoins de signaler, comme pour d'autres GLP-1 RAs surtout à longue durée d'action, une légère augmentation de la fréquence cardiaque, de l'ordre de 2 à 3 pulsations par minute sous Trulicity®. Ceci étant, plusieurs études ou méta-analyses ont conclu à une sécurité cardiovasculaire des GLP-1 Ras (30-32), en particulier du lixisenatide dans un essai vs. placebo chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, publié par Pfeiffer *et al.* en décembre 2015 (33). En termes immunologiques, il n'a été observé de développement d'anticorps anti-dulaglutide que chez quelques malades (n=10 [2 %] dans AWARD 3) (21). En parallèle, les réactions cutanées au site d'injection n'ont été que très rarement mentionnées comme effets indésirables par les patients.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les recommandations internationales en Europe et aux U.S.A. ont confirmé en 2016 la place des GLP-1 RAs dans le traitement du diabète de type 2 (8). Ils peuvent dans cet algorithme être associés à la metformine (qui reste l'approche de première ligne) en cas d'échec du biguanide prescrit seul. Cette bithérapie est une alternative à d'autres associations comme [metformine+sulfamide],

[metformine+pioglitazone], [metformine+DPP-4 inhibiteurs], [metformine+SGLT-2 inhibiteurs] ou [metformine+insuline basale]. En Belgique, eu égard aux critères de remboursement, les GLP-1 RAs ne sont cependant autorisés que dans le cadre d'une trithérapie, après échec ($HbA_{1c} > 7.5\%$) d'une bithérapie conventionnelle ou dans le cadre d'une insulinothérapie basale pour certains d'entre eux.

Les études AWARD, et d'autres, ont mis en relief l'intérêt potentiel du Trulicity® dans le traitement du diabète de type 2. Cette approche conduit à une amélioration significative du contrôle glycémique (vs. le placebo ou des comparateurs actifs), couplée à une perte pondérale et, dans certains des essais, à un abaissement de la tension artérielle systolique et des taux de LDL-cholestérol, sans qu'il n'y ait d'effets secondaires délétères majeurs. Les données et résultats de ces études sont donc parfaitement en phase avec ceux déjà publiés pour d'autres GLP-1 RAs, en particulier à longue durée d'action (34), ce que confirment d'ailleurs deux méta-analyses très récentes (35,36). L'ensemble de ces études confirment aussi le fait que les agents à (très) longue durée d'action agissent non seulement sur les glycémies à jeun mais sur l'entièreté du profil glycémique nyctéméral, y compris les glycémies postprandiales, alors que les dérivés à (très) courte demi-vie maîtrisent davantage les glycémies faisant suite aux repas (36-38).

En pratique, Trulicity® 1.5 peut être prescrit chez les diabétiques de type 2 en association avec une combinaison

[metformine+sulfamide] ou [metformine+pioglitazone] en cas d'échec de ces bithérapies. *A priori*, la dose initiale (par voie sous-cutanée) est de 1.5 mg par semaine. Une dose de 0.75 mg est réservée aux patients « fragiles », au-delà de l'âge de 75 ans. Sachant la structure moléculaire du dulaglutide, l'insuffisance rénale, y compris terminale, n'est en rien une contre-indication à son utilisation. AWARD 7 devrait confirmer ce point de vue chez des patients diabétiques avec filtration glomérulaire entre 15 et 60 ml/min/1.73 m². À ce stade, en attendant les résultats de cet essai (et d'autres analyses), nous recommandons néanmoins, en présence d'une filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min/1.73m², une dose de 0.75 mg, sur base du principe de précaution.

Le choix d'un GLP-1 RA, « limité » pour le patient à une injection hebdomadaire, paraît aussi potentiellement intéressant, dans le cadre de l'amélioration de l'adhérence, qui reste un prérequis au succès thérapeutique. L'utilisation d'un premier stylo semi auto-injecteur simple devrait aussi y contribuer.

En conclusion, Trulicity® enrichit en 2016 l'arsenal des médicaments du diabète de type 2. Son utilisation rationnelle doit se situer dans le contexte d'une individualisation des objectifs et traitement. C'est une telle approche – réfléchie – qui doit conduire à l'excellence glycémique et à ses dividendes cliniques.

RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas – Seventh Edition* 2015.
2. Buysschaert M : *Diabétologie Clinique*, 4^e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
3. Buysschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? *Louvain Med* 2016 ; 135 (1) : 21-22.
4. American Diabetes Association. Glycemic targets. *In Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care* 2016 ; 39(suppl.1) : S39-S46.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998 ; 352 : 853-857.
6. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Jun 4;372(23):2197-206.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 9 ; 359(15) : 1577-89.
8. American Diabetes Association. Glycemic targets. *In Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care* 2016 ; 39(suppl.1) : S52-S59.
9. Buysschaert M. Stratégie actualisée dans le traitement hypoglycémiant du diabète de type 2. *Revue Médecine Générale* 2015 ; 327 : 20-25.
10. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res* 2008 ; 24 (1) : 275-286.
11. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarnière D, Selvais P, for the UCL Study Group for Exenatide. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab* 2010 ; 36 : 381- 388.
12. Buysschaert M, D'Hooge D, Preumont V for the ROOTS Study Group. ROOTS, a multicenter study in Belgium to evaluate the effectiveness and safety of liraglutide (Victoza®) in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr* 2015, *Clinical Research and Reviews* 2015 ; 9 : 139-142.
13. Buysschaert M. Actualités dans le traitement du diabète de type 2 : place du Bydureon®, un analogue retard de GLP-1. *Louvain Med* 2014 ; 133 (4) : 183-187.
14. Buysschaert M. Le concept des incrétines et son application thérapeutique (agonistes des récepteurs GLP-1 ; gliptines) dans le diabète de type 2. *Louvain Med* 2009 ; 128 : 281-288.
15. Preumont V, Hermans MP, Brichard S, Buysschaert M. 6-month exenatide improves HOMA hyperbolic product in type 2 diabetic patients mostly by enhancing beta-cell function rather than insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2010 ; 36 : 293-298.

RÉFÉRENCES

16. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van belle A, Dumoutier L. Improvement of psoriasis during GLP-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T cells number: a prospective case series study. *Br J Dermatol* 2014; doi: 10.1111/bjd.12886.
17. Burness CB, Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *BioDrugs* 2015 Dec ; 29(6) : 407-18.
18. Gurung T, Shyangdan DS, O'Hare JP, Waugh N. A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015 Aug 10 ; 8 : 363-86.
19. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C6, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014 Aug ; 37(8) : 2159-67.
20. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG4, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015 Dec ; 38(12) : 2241-9.
21. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014 Aug ; 37(8) : 2168-76.
22. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet* 2015 May 23 ; 385(9982), 2057-2066.
23. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014 Aug ; 37(8) : 2149-58.
24. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014 Oct 11 ; 384(9951) : 1349-57.
25. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, et al. A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Weekly Dulaglutide Added on to Glimepiride in Type 2 Diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab* 2016 Jan 22. doi: 10.1111/dom.12634.
26. Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases HbA1c compared with once daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015 Nov 2 ; doi : 10.1111/dom.12602.
27. Dungan KM, Raz I, Skrivaneck Z, Sealls W, Fahrbach JL. Achieving the composite endpoint of glycated haemoglobin <7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia in the once-weekly dulaglutide AWARD programme. *Diabetes Obes Metab* 2016 Jan ; 18(1) 49-55.
28. Yu M, Van Brunt K, Varnado OJ, Boye KS. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once weekly dulaglutide: data from the AWARD Phase 3 clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2015 Dec 22. doi : 10.1111/dom.12624.
29. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T et al. Pancreatic safety of incretin-based drug – FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 2014 ; 370 (9) : 794-797.
30. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk : a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 ; Jul 6. doi: 10.1111/dom.12175.
31. Buyschaert M. Les effets secondaires présumés des incrétonomimétiques l'emporteraient-ils sur les bénéfiques ? *Louvain Med* 2014 ; 133 (3) : 144-146.
32. Buyschaert M, Amoussou-Guenou, Yanogo D, Djrolo F. Effets cardiovasculaires des incrétonomimétiques. Le point en 2015. *Med Mal Metab* 2015 ; 9 : 158-163.
33. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015 Dec 3 ; 373(23) : 2247-57.
34. Preumont V, Paris I, Brichard S, Pirard F, Buyschaert M. Effets du Bydureon® sur le contrôle glycémique et le poids. Résultats préliminaires. *Diabetes Metab* 2015 ; A124 : 356.
35. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016 Jan 19 ; 164(2) : 102-13.
36. Madsbad S. A review of head-to-head comparisons of GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2015 Oct 29. doi: 10.1111/dom.12596.
37. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiency controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013 ; 15: 642-649.
38. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 728-742.

Correspondance

Pr. (ÉM) MARTIN BUYSSCHAERT

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

Control inflammation¹

when you need it most



**Solu
Medrol**

SOLU-MEDROL	Prix public
Act-O-Vial 40 mg x 1 ml	€ 9,09
Act-O-Vial 40 mg x 1 ml x 3	€ 16,42
Act-O-Vial 125 mg x 2 ml	€ 15,59
500 mg poudre + 1 x 7,8 ml solv.	€ 42,39
1000 mg poudre + 1 x 15,6 ml solv.	€ 69,67
S.A.B. 1 x 40 mg poudre + 1 x 1ml	€ 9,09
S.A.B. 3 x 40 mg poudre + 3 x 1ml	€ 16,42
S.A.B. 1 x 125 mg poudre + 1 x 2ml solv.	€ 15,59

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : SOLU-MEDROL 40 mg – 125 mg – 250 mg Solution injectable ; SOLU-MEDROL 500 mg – 1000 mg – 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable ; SOLU-MEDROL S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) 40 mg – 125 mg – 500 mg – 1000 mg – 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable (méthyprednisolone). **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** La substance active de SOLU-MEDROL est la méthyprednisolone. Elle est présente sous forme de succinate sodique de méthyprednisolone. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **Solution injectable :** système Act-O-Vial : SOLU-MEDROL 40 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 40 mg de méthyprednisolone. SOLU-MEDROL 125 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 125 mg de méthyprednisolone. SOLU-MEDROL 250 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 250 mg de méthyprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable :** SOLU-MEDROL 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 500 mg de méthyprednisolone. SOLU-MEDROL 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 1000 mg de méthyprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 40 mg de méthyprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 125 mg de méthyprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 500 mg de méthyprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 1000 mg de méthyprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthyprednisolone correspondant à 2000 mg de méthyprednisolone. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Chaque conditionnement contient une poudre stérile pour injection et une solution stérile. Administration intraveineuse et intramusculaire. **4.1. Indications thérapeutiques :** Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont administrés comme traitement de substitution. **Traitement anti-inflammatoire. Affections rhumatismales :** Comme adjuvant pour une utilisation brève (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de : Ostéo-arthrite post-traumatique ; Synovite dans l'ostéo-arthrite ; Arthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite rhumatoïde juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire) ; Bursite aiguë et subaiguë ; Epicondylite ; Ténosynovite aseptique aiguë ; Arthrite goutteuse aiguë ; Arthrite psoriasique ; Spondylarthrite ankylosante. **Collagénoses (maladies des complexes immuns) :** Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de : Lupus érythémateux systémique (et néphrite auto-immune) ; Cardite rhumatismale aiguë ; Dermatomyosite systémique (polymyosite) ; Polyarthrite noueuse ; Syndrome de Goodpasture. **Affections dermatologiques :** Pemphigus ; Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson) ; Dermate exfoliative ; Dermate herpétiforme bulleuse ; Dermate séborrhéique grave ; Psoriasis grave ; Mycosis fongique ; Urticaire. **Allergies allergiques :** Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne pas réagissant aux traitements conventionnels adéquats, en cas de : Asthme bronchique ; Dermate de contact ; Dermate atopique ; Maladie sérique ; Rhinite allergique saisonnière ou chronique ; Allergie médicamenteuse ; Urticaire après transfusion ; Œdème aigu non-infecté de la glotte (adrénaline est le médicament de premier choix). **Affections oculaires :** Affections oculaires graves, aiguës et chroniques de nature allergique et inflammatoire, telles que : Herpès zoster ophtalmique ; Iritis, iridocyclite ; Chorioréinite ; Vésite postérieure diffuse et choroidite ; Névrite optique ; Ophtalmie sympathique. **Troubles gastro-intestinaux :** Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de : Colite ulcéreuse (traitement systémique). **Entérite régionale (traitement systémique). Affections respiratoires :** Sarcoidose pulmonaire ; Beryllose ; Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec l'administration simultanée de médicaments antituberculeux adéquats ; Syndrome de Loeffler, ne répondant pas à d'autres traitements ; Pneumonie d'aspiration. **États œdémateux :** Pour induire une diurèse ou une rémission de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique, sans urémie, de type idiopathique ou consécutif au lupus érythémateux. **Traitement immunosuppressif ; Transplantation d'organes. Traitement d'affections hématologiques et oncologiques :** Affections hématologiques : Anémie hémolytique acquise (auto-immune) ; Purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte (exclusivement I.V. ; l'administration I.M. est contre-indiquée) ; Thrombocytopénie secondaire chez l'adulte ; Erythroblastopénie (RBC anemia) ; Anémie hypoplasique congénitale (érythroïde). **Affections oncologiques :** Pour le traitement palliatif de : Leucémies et lymphomes chez les adultes ; Leucémies aiguës chez les enfants. **Divers :** Système nerveux : Œdème cérébral dû à une tumeur primaire ou métastatique et/ou liée à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie ; Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques ; Traumatisme aigu de la moelle épinière. Le traitement doit commencer moins de huit heures après le traumatisme. Mningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en combinaison avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate. Trichinose avec implication neurologique ou myocardique. Prévention de nausées et de vomissements à la suite d'un traitement chimiothérapeutique du cancer. **Troubles endocriniens :** Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire. Insuffisance corticosurrénalienne aiguë : Pour ces indications, on donnera la préférence à l'hydrocortisone ou la cortisone. On pourra dans certains cas recourir aux analogues de synthèse à condition de les associer à un minéralocorticoïde. Traitement des états de choc : choc consécutif à une insuffisance corticosurrénalienne ou choc qui ne répond pas à un traitement conventionnel, en cas d'insuffisance corticosurrénalienne avérée ou suspectée (en général, l'hydrocortisone est le produit de choix. Si des effets minéralocorticoïdes sont indésirables, on peut accorder la préférence à la méthyprednisolone). Avant des interventions chirurgicales et en cas de maladie grave ou de traumatisme, chez des patients atteints d'insuffisance corticosurrénalienne connue ou en cas de réserve corticosurrénalienne douteuse. Hyperplasie surrénalienne congénitale. Thyroïdite non purulente. Hypercalcémie associée au cancer. **4.2. Posologie et mode d'administration :** La solution de succinate sodique de méthyprednisolone peut être administrée par injection I.V. ou I.M. ou par perfusion I.V. L'injection I.V. est préférable pour l'instauration d'un traitement dans les cas d'urgence. Voir tableau ci-dessous pour les posologies recommandées. Chez les nourrissons et les enfants, la dose peut être diminuée mais il vaut mieux baser la posologie sur la gravité de l'état du patient et sa réponse au traitement que sur son âge et son poids corporel. La dose ne sera pas inférieure à 0,5 mg/kg par 24 heures. **Tableau 1 : Posologies recommandées pour le succinate sodique de méthyprednisolone :** Comme adjuvant dans les états critiques : La dose conseillée s'élève à 30 mg/kg, administrée I.V. pendant une période d'au moins 30 minutes. En milieu hospitalier cette dose peut être répétée toutes 4 à 6 heures pendant 48 heures selon la nécessité clinique (voir Précautions particulières) « PULSE THERAPY » en cas d'exacerbation très sévère et/ou d'échec de la thérapeutique conventionnelle utilisant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sels d'or et la pénicillamine. Les posologies suggérées sont : Arthrite rhumatoïde : 1 g I.V. par jour pendant 1, 2, 3 ou 4 jours ou 1 g I.V. par mois pendant 6 mois. Etant donné que les corticoïdes administrés à doses élevées peuvent entraîner une arythmie, ce traitement ne sera entrepris qu'en milieu hospitalier, équipé d'un électrocardiographe et défibrillateur. Ce traitement doit être administré pendant une période d'au moins 30 minutes et peut être répété si une amélioration ne se manifeste pas après une semaine de traitement ou si la condition du patient le nécessite. **Prévention des nausées et vomissements à la suite d'une chimiothérapie du cancer :** Les posologies suggérées sont : Chimiothérapie à effet émetique faible à modéré : 250 mg I.V. en au moins 5 minutes une heure avant, au début et à la fin de la chimiothérapie. Une phénothiazine chlorée peut être ajoutée à la première dose pour augmenter l'effet. Chimiothérapie à effet émetique sévère : 250 mg I.V. en au moins 5 minutes avec une dose adéquate de métoclopramide ou de butyrophénone une heure avant la chimiothérapie et 250 mg en I.V. au début et à la fin de la chimiothérapie. **Traumatisme aigu de la moelle épinière :** Le traitement doit commencer dans les huit heures après le traumatisme. Pour les patients chez lesquels le traitement est initié dans les 3 heures suivant le traumatisme : commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthyprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, suivant l'administration en bolus, une perfusion continue de 5,4 mg/kg par heure sera administrée pendant 47 heures. Pour la pompe d'infusion, il est préférable de choisir un site d'injection différent de l'injection en bolus. Cette vitesse d'administration de l'injection en bolus ne peut être appliquée que pour cette indication, sous monitoring électrocardiographique et avec un défibrillateur à portée de main. L'administration d'une dose élevée de méthyprednisolone en bolus par voie intraveineuse (doses de plus de 500 mg en moins de 10 minutes) peut provoquer des perturbations du rythme cardiaque, un collapsus circulatoire et un arrêt cardiaque. **Dans les autres indications :** la dose de départ variera de 10 à 500 mg selon l'état clinique. Pour le traitement de courte durée d'états graves et aigus, comme l'asthme bronchique, la maladie sérique, l'urticaire après transfusion et les exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les doses de départ jusque 250 mg doivent être administrées en I.V. pendant au moins 5 minutes. Les doses supérieures à 250 mg doivent être étalées sur 30 minutes au moins. Les doses ultérieures peuvent être administrées en I.V. ou en I.M. à des intervalles déterminés en fonction de la réaction et de l'état clinique du patient. La corticothérapie est un adjuvant, et non un substitut au traitement conventionnel. Après l'administration pendant plusieurs jours, la dose doit être diminuée ou le traitement doit être progressivement interrompu. Si l'on observe lors d'une affection chronique une rémission spontanée, le traitement doit être interrompu. Pendant des traitements de longue durée, il est conseillé d'effectuer régulièrement des radiographies thoraciques et des tests de laboratoire courants tels que l'analyse d'urine, la glycémie deux heures après le repas, la tension artérielle et le poids corporel. Chez les patients qui ont souffert d'un ulcère gastrique ou d'une dyspepsie grave, la radiographie du tractus gastro-intestinal supérieur est souhaitable. La surveillance médicale s'impose également en cas d'arrêt d'un traitement chronique. Pour l'administration par injection I.V. ou I.M., la solution doit être préparée suivant les instructions. **4.3. Contre-indications :** Mycoses systémiques ; Hypersensibilité à la méthyprednisolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **CONTRE-INDICATIONS RELATIVES :** Groupes à risque particuliers : Les patients qui appartiennent aux groupes à risque suivants doivent être traités sous surveillance médicale rigoureuse et pendant une période aussi courte que possible (voir également les rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables) : les enfants, les diabétiques, les patients hypertendus, et ceux qui présentent des antécédents psychiatriques, certains états infectieux tels que la tuberculose ou certaines affections virales telles que l'herpès et le zona avec des symptômes oculaires. **4.4. Effets indésirables :** Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée, mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'allergie inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes tels que la méthyprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants : **Infections et infestations :** masquage d'infections, activation d'infections latentes, infections opportunistes. **Affections du système immunitaire :** réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, avec ou sans collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, bronchospasme). **Affections endocriniennes :** syndrome de Cushing, inhibition de l'axe hypothalamo-surrénalien. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** rétention sodée, rétention aqueuse, alcalose hypokaliémique, diminution de la tolérance glucidique, manifestations de diabète sucré latent, augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémiques oraux chez les diabétiques. En comparaison avec la cortisone ou l'hydrocortisone, les effets minéralocorticoïdes sont sensiblement moins fréquents dans le cas des dérivés de synthèse tels que la méthyprednisolone. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion de calcium. **Affections psychiatriques :** Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir ; ils vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes. **Affections du système nerveux :** augmentation de la pression intracrânienne avec œdèmes papillaires (pseudotumeur cérébrale), convulsions, vertige. **Affections oculaires :** cataracte sous-capsulaire postérieure, exophtalmie. L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut provoquer un glaucome avec lésion éventuelle des nerfs optiques, et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires. Les glucocorticoïdes doivent être administrés avec prudence en cas d'herpès simplex oculaire en raison du risque de perforation cornéenne. **Affections cardiaques :** insuffisance cardiaque congestive chez les patients prédisposés, rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde, arythmies. Après administration I.V. rapide de doses élevées de succinate sodique de méthyprednisolone (plus de 0,5 g en moins de 10 minutes), des cas d'arythmie cardiaque et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque ont été signalés. Des cas de bradycardie ont été observés pendant ou après l'administration de doses élevées de succinate sodique de méthyprednisolone et peuvent survenir quelques que soient la vitesse ou durée de perfusion. Des cas de tachycardie ont également été signalés après administration de doses élevées de glucocorticoïdes. **Affections vasculaires :** hypertension, hypotension, pétéchies. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes. **Affections gastro-intestinales :** ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie, hémorragie gastrique, pancréatite, esophagite, perforation intestinale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** ecchymoses, peau fine et fragile. En cas d'injections sous-cutanées répétées, une atrophie locale au site d'injection peut être observée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** faiblesse musculaire, myopathie stéroïdienne, ostéoporose, nécrose aseptique. **Affections des organes de reproduction et du sein :** menstruation irrégulière. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** cicatrisation retardée, inhibition de la croissance chez l'enfant. **Investigations :** perte de potassium. Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des tests d'AST (SGOT) d'ALT (SGPT) et d'AF, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques. Bilan azoté négatif dû au catabolisme protéidique, augmentation de la tension intra-oculaire, inhibition possible des tests cutanés. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** fractures par tassement vertébral, fracture pathologique, déchirure tendineuse (surtout du tendon d'Achille). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 277553F12, 277577F12, 2775193F12, 2775102F12, 2775103F12, 2775138F12, 2775173F12, 2775174F12, 2775196F12, 2775197F12, 2775198F12. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** A. Date de première autorisation : 23 décembre 1966 ; B. Date de renouvellement : 10. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 06/2015. **STATUT DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale.

Congrès UCL de MÉDECINE GÉNÉRALE 19, 20 et 21 mai 2016

Jeudi 19 mai
De 09h00 à 17h00

THÉRAPEUTIQUE

- 09h00 >> NOACs (DOACs) : promesses tenues ? (P. Hainaut)
- 09h30 >> Nouveautés en dyslipidémie (O. Descamps)
- 10h00 >> Suivi des patients sous immunosuppresseurs (F. Houssiau)

PÉDIATRIE

- 11h00 >> Troubles du langage (N. Deggouj)
- 11h30 >> Enfants HP : mythe ou réalité ? (D. Charlier)
- 12h00 >> Examen orthopédique (M. Mousny)

AMA : SOINS ET PRÉCARITÉ

- 13h30 >> (M. Roland)
- 14h00 >> (D. Declercq)
- 14h30 >> (M. Dupuis)

CHIRURGIE

- 15h30 >> Soins de plaies (C. Dachelet)
- 16h00 >> Petite chirurgie en MG : trucs et astuces
- 16h30 >> Une belle cicatrisation ? (M. Coyette)

Vendredi 20 mai
De 09h00 à 17h30

ENDOCRINOLOGIE

- 09h00 >> Puberté précoce et tardive (V. Beauloye)
- 09h30 >> Suivi des nodules thyroïdiens (Ch. Daumerie)
- 10h00 >> Diabète de type 2 (M. Hermans)

AMA : PARLEZ-VOUS ADO ?

- 11h30 >> Adolescence, passion, sexe et mort (N. Zdanowicz)
- 12h00 >> Tabac, alcool et ados (D. Jacques)
- 12h30 >> Table ronde animée par D. Lamy

LE GENOU

- 14h00 >> Examen clinique (A. Deltour)
- 14h30 >> Arthrose ou arthrite ? (G. Blondiaux)
- 15h00 >> Genou du sportif (H. Nielens)

SORTIE DE L'HÔPITAL

- 16h00 >> Le post-partum à domicile (C. Hocq)
- 16h30 >> Gestion de la douleur à domicile (A. Steyaert)
- 17h00 >> Fast-track, modèle à généraliser ? (A. Kartheuser)

Samedi 21 mai
De 09h00 à 12h30

PNEUMOLOGIE

- 09h00 >> Radio du thorax : un bon début ? (B. Ghaye)
- 09h30 >> Techniques invasives en pneumologie (T. Pieters)
- 10h00 >> BPCO : de vraies nouveautés ? (E. Marchand)

DIAGNOSTICS EN URGENCE

- 11h00 >> Docteur, je suis essoufflé (F. Verschuren)
- 11h30 >> Docteur, j'ai mal au ventre (M. Thoma)
- 12h00 >> Docteur, j'ai mal de tête (A. Jeanjean)

Lieu
UCL Bruxelles
Auditoires cliniques
Roi Baudouin B
Avenue Mounier
1200 Bruxelles

Informations et inscription :
<http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/>

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE COMPLEXE D'UN ADÉNOME PARATHYROÏDIEN ECTOPIQUE : À PROPOS D'UN CAS CLINIQUE* ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Ch. Doalto¹, D. Maiter²

Complex therapeutic management of an ectopic parathyroid adenoma: a clinical case report* and literature review

Primary hyperparathyroidism is a common endocrine disorder, primarily caused by parathyroid adenomas localized in the cervical region. We report the case of a patient with recurrent primary hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma located in the mediastinum, close to the thymus. Both localization and management of the adenoma proved laborious. At the light of this complex case report, we reviewed the diagnostic criteria and therapeutic guidelines for primary hyperparathyroidism. After multiple surgical procedures leading to the resection of the four parathyroid glands located in the cervical region and of the ectopic parathyroid adenoma located in the mediastinum, the patient developed postoperative hypocalcemia, which was quite difficult to manage.

KEYWORDS

Primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, hypercalcemia, hypocalcemia

L'hyperparathyroïdie primaire est une pathologie endocrinienne fréquente, s'expliquant dans la majorité des cas par la présence d'un adénome parathyroïdien, localisé dans la région cervicale. Nous rapportons le cas d'une patiente présentant une hyperparathyroïdie primaire récidivante due à un adénome parathyroïdien intra-médiastinal situé au voisinage du thymus. La localisation de l'adénome ainsi que sa prise en charge ont été laborieuses. C'est pourquoi nous avons revu les critères diagnostiques et l'approche thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire à la lumière de la littérature. Après de multiples interventions conduisant à la résection des quatre glandes parathyroïdes en position cervicale puis de l'adénome parathyroïdien ectopique, la patiente a développé une hypocalcémie post-opératoire difficile à contrôler.

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire est un désordre du métabolisme phosphocalcique lié à une augmentation inappropriée de la sécrétion de la parathormone (PTH), engendrant, par son action au niveau des os et des reins, une hypercalcémie, une hypercalciurie et une hypophosphorémie. Il s'agit d'une pathologie dont l'incidence est significative puisqu'elle s'élève à 30 à 100 pour 100.000 habitants. L'hyperparathyroïdie primaire est plus fréquente après l'âge de 50 ans et survient plus volontiers chez la femme. Elle est due à un adénome parathyroïdien dans environ 80 à 85% des cas et à une atteinte de plusieurs glandes, adénomes multiples ou hyperplasie des quatre glandes parathyroïdes, dans environ 15% des cas (1). L'adénome parathyroïdien peut être localisé en situation ectopique et représente alors un défi particulier tant sur le plan diagnostique que thérapeutique (1-4). Nous revoyons ici l'approche diagnostique et thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire, à propos d'un cas clinique complexe d'adénome parathyroïdien médiastinal.

OBSERVATION CLINIQUE

Une patiente de 37 ans est admise le 30 avril 2015 à l'hôpital Notre-Dame de Montréal dans le service de chirurgie thoracique pour la résection d'un adénome parathyroïdien ectopique. Parmi ses antécédents personnels, nous retenons trois pneumothorax spontanés à l'âge de 18 ans, de l'emphysème, de l'endométriose, une hypothyroïdie, la mise en place d'un stent au niveau de l'artère iliaque externe droite et enfin, une hyperparathyroïdie primaire symptomatique et récidivante, déjà opérée à deux reprises sans succès. Cette hyperparathyroïdie est compliquée de lithiase rénale et d'une ostéopénie pathologique ayant motivé la prescription de biphosphonates et de vitamine D. À l'anamnèse, la patiente rapporte une polyurie et une polydipsie, des douleurs osseuses

*Le cas rapporté a été rencontré dans le service de Chirurgie thoracique à l'occasion d'un stage d'endocrinologie à l'Hôpital Notre-Dame de Montréal.

de longue date prédominant au niveau des jambes et du bassin, une anxiété importante et des troubles digestifs avec constipation.

La problématique débute en 2004 où une hypercalcémie est mise en évidence, accompagnée d'une hypercalciurie et d'une augmentation franche de la PTH à 3 fois la limite supérieure de la normale (valeurs exactes non disponibles). Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est alors posé. Nous n'avons pas connaissance des résultats du premier bilan de localisation réalisé à l'époque mais nous savons que la patiente a bénéficié d'une intervention chirurgicale conduisant à la résection de la glande parathyroïde supérieure gauche. Cette opération n'entraîne pas de rémission de l'hypercalcémie.

En 2005, vu la persistance de l'hyperparathyroïdie symptomatique, un nouveau bilan de localisation est effectué. La scintigraphie par ⁹⁹Tc-MIBI laisse suspecter un possible adénome parathyroïdien au niveau du pôle inférieur droit de la thyroïde. Par contre, à l'échographie cervicale, l'opérateur ne visualise pas d'adénome. Un CT-scan cervical se révèle tout aussi négatif. Finalement, une deuxième exploration chirurgicale est entreprise et le chirurgien décide d'enlever les trois glandes parathyroïdes restantes, le lobe thyroïdien droit et une partie du thymus (celui-ci peut parfois contenir une glande parathyroïde ectopique ou accessoire). Il est intéressant de noter qu'à l'examen anatomo-pathologique, seule la glande parathyroïde inférieure droite correspondait réellement à du tissu parathyroïdien.

En 2006, vu la persistance de valeurs très élevées de la PTH (54,4 pmol/L ; valeurs normales: 1,4-6,8 pmol/L), un bilan complémentaire est une nouvelle fois réalisé afin de trouver la source de cette sécrétion hormonale inappropriée. Un PET-scan au ¹⁸fluoro-deoxy-glucose (FDG) met en évidence une hyperactivité thymique, néanmoins peu spécifique étant donné le jeune âge de la patiente. Un CT-scan thoracique est alors effectué, démontrant un nodule infra-centimétrique entre le thymus et l'aorte thoracique. A ce moment-là, une angiographie veineuse et artérielle sont entreprises simultanément. Des prélèvements veineux pluri-étagés avec dosages de la parathormone permettent de localiser l'adénome parathyroïdien au niveau du médiastin antérieur et supérieur. Une embolisation de l'artère nourricière est alors tentée. Ce geste technique s'est toutefois compliqué d'une lésion de l'artère iliaque externe droite avec thrombose partielle ayant nécessité la mise en place d'un stent.

Trois années plus tard, en 2009, un PET-scan FDG et un CT-scan cervico-thoracique sont à nouveau effectués, vu la récurrence de l'hypercalcémie avec élévation de la PTH à la biologie, laissant suspecter cette fois la présence d'un adénome parathyroïdien à nouveau actif au niveau du médiastin antérieur. Une deuxième embolisation de l'adénome est entreprise, menant à une nouvelle rémission. Enfin, en août 2014, étant donné la valeur de la PTH à 19,5 pmol/L, une troisième embolisation est réalisée via une petite branche médiastinale de l'artère mammaire

interne, celle-ci étant la seule vascularisation apparente d'un petit adénome parathyroïdien situé au niveau de la loge thymique. La PTH revient alors à la normale ainsi que les valeurs de la calcémie totale corrigée et ionisée. En décembre 2014, on conclut à une revascularisation de l'adénome étant donné une nouvelle augmentation de la PTH à 12,8 pmol/L. Une intervention pour l'ablation de cet adénome parathyroïdien intra-médiastinal est alors programmée en mai 2015.

À l'admission, la patiente est en bon état général et n'a aucune plainte spontanée hormis son anxiété. À domicile, son traitement comprend lévothyroxine, bisoprolol, quétiapine, duloxétine, zopiclone, cyclobenzaprine, fluticasone, salbutamol, naproxène, tramadol, paracétamol et vitamine D. Du bilan biologique pré-opératoire, nous retenons une calcémie totale corrigée à 2,59 mmol/L (2,20-2,58), une calcémie ionisée à 1,36 mmol/L (1,16-1,29), un taux de PTH à 9,4 pmol/L, une phosphorémie à 0,83 mmol/L (0,87-1,54) et une magnésémie à 0,88 mmol/L (0,70-1,01). Notons qu'il n'y a pas eu de dosages de la 25(OH)-vitamine D3 ni de la calciurie réalisés à ce moment. Par ailleurs, la formule sanguine est correcte ainsi que la fonction rénale, les autres électrolytes, le dosage des phosphatases alcalines de même que celui de la TSH.

L'intervention consiste en une thymectomie par sternotomie avec exploration médiastinale, résection de l'adénome parathyroïdien ectopique et péricardectomie. Elle est bien tolérée malgré un contrôle difficile de la douleur. Lors de l'examen anatomo-pathologique, la pièce opératoire contient effectivement un adénome parathyroïdien bénin. En période post-opératoire immédiate, la patiente n'a pas présenté de symptômes d'hypocalcémie tels que des paresthésies péri-buccales et des extrémités ou encore des crampes musculaires, et les signes cliniques de Chvostek et de Trousseau étaient négatifs. Les résultats biologiques indiquent toutefois la survenue d'une hypoparathyroïdie, caractérisée par une hypocalcémie (calcium ionisé à 1,10 mmol/L) et une concentration sérique en PTH effondrée à 0,3 pmol/L. La phosphorémie est encore normale à 1,24 mmol/L, alors que la magnésémie est à la limite inférieure des valeurs normales (0,70 mmol/L).

Dans la semaine qui suit l'opération, la patiente présente des complications sévères telles qu'un chylothorax traité par drainage thoracique et octréotide, un épisode fébrile avec désaturation accompagné de paresthésies des quatre membres et enfin un épanchement péricardique avec tamponnade nécessitant son transfert aux soins intensifs. En outre, les analyses biologiques mettent en évidence à partir du jour 3 post-opératoire une hypocalcémie réfractaire pour laquelle les doses des médicaments ont été adaptées quotidiennement. Les nadirs du calcium total corrigé et du calcium ionisé ont ainsi atteint au jour 5 les valeurs respectives de 1,68 et 0,94 mmol/L. Au jour 14, malgré l'administration de 1000 mg de calcium élément par voie orale trois fois par jour, de calcium intraveineux, de calcitriol 0,50 µg trois fois par jour, de magnésium en intraveineux et *per os*, les valeurs biologiques sont les

suivantes : calcium total corrigé à 2,15 mmol/L, calcium ionisé à 1,02 mmol/L, phosphore à 2,08 mmol/L et magnésium à 0,63 mmol/L. La calciurie n'a pas été dosée durant la période post-opératoire.

DISCUSSION

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 37 ans suivie depuis 2004 pour une hyperparathyroïdie primaire symptomatique. Elle a bénéficié à plusieurs reprises de mises au point afin de mettre en évidence la source de la sécrétion inappropriée de la parathormone. Dans le décours ont été enlevées d'abord la glande parathyroïde supérieure gauche puis les trois autres glandes parathyroïdes. Par la suite, sur base d'examen complémentaires mentionnant un nodule entre le thymus et l'aorte thoracique, des prélèvements veineux pluri-étagés ont été réalisés permettant de localiser un adénome parathyroïdien intra-médiastinal. Trois embolisations de cet adénome ont été effectuées, respectivement en 2006, 2009 et 2014. Au bout de la troisième revascularisation de l'adénome, accompagnée d'une élévation de la parathormone à la biologie, la décision a finalement été prise de réaliser une ablation chirurgicale de l'adénome ectopique. Suite à l'opération, la patiente a présenté de multiples complications sévères nécessitant son transfert aux soins intensifs. Elle a également développé une hypocalcémie peu symptomatique mais très difficile à contrôler, pour laquelle des traitements substitutifs ont dû être débutés et adaptés en fonction des dosages quotidiens du calcium total et ionisé.

Dans le cas rapporté, le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est formel et les autres causes d'hypercalcémie avec augmentation de la PTH peuvent être raisonnablement exclues, notamment l'hypercalcémie hypocalciurique familiale (**Tableau 1**) ainsi que la thérapeutique par le lithium ou par des diurétiques de type thiazidiques (2). Le diagnostic se base sur la biologie et la clinique : une

hypercalcémie avec hypercalciurie, un dosage sérique de la parathormone nettement augmenté à plusieurs reprises, une hypophosphorémie, la présence de signes cliniques liés à l'accumulation de calcium au niveau des voies urinaires, des manifestations neuropsychiatriques, digestives, et une ostéopénie objectivée par l'ostéodensitométrie.

La localisation de l'adénome parathyroïdien s'est, par contre, révélée très difficile en raison de sa situation ectopique. Les examens classiques (scintigraphie des parathyroïdes par ⁹⁹Tc-MIBI, échographie cervicale et CT-scan cervical) non seulement n'ont pas permis de mettre en évidence l'adénome médiastinal, mais ont parfois conduit à la détection d'un faux positif (scintigraphie lors du 2^{ème} bilan). Le cathétérisme veineux avec prélèvements sanguins pluri-étagés est indiqué dans les cas où les examens complémentaires sont négatifs ou non contributifs et où une première chirurgie n'a pas été concluante. Cependant, ce cathétérisme reste une technique invasive (3, 4). *A posteriori*, cet examen aurait probablement déjà dû être réalisé avant la seconde intervention chirurgicale puisque les bilans d'imagerie s'étaient révélés peu contributifs. Finalement, le cathétérisme veineux a été réalisé par la suite, lors du 3^{ème} bilan, de même qu'un CT-scanner thoracique, tous deux permettant la localisation d'un adénome unique, situé en position ectopique, entre le thymus et l'aorte thoracique. Il a été démontré que le CT-scanner cervico-thoracique spiralé avec injection de produit de contraste est effectivement un examen utile pour localiser un adénome parathyroïdien ectopique qui n'a pu être repéré par les examens de localisation standards (4). Il en est de même du PET-scan à la ¹¹C-méthionine (5).

Le premier choix thérapeutique, autrement dit l'ablation d'une glande parathyroïde suspecte de correspondre à un adénome, est tout à fait légitime. Les indications chirurgicales de l'hyperparathyroïdie ont été bien définies par divers consensus. Les patients symptomatiques de leur hypercalcémie sont d'emblée des candidats à la

Tableau 1. Principaux éléments du diagnostic différentiel entre l'hyperparathyroïdie primaire et l'hypercalcémie hypocalciurique familiale

Hyperparathyroïdie primaire	Hypercalcémie hypocalciurique familiale
<p>Hypersécrétion de PTH secondaire à un adénome ou à une hyperplasie des glandes parathyroïdes</p> <ul style="list-style-type: none"> • PTH élevée ou normale • Hypercalcémie • Hypophosphorémie • Calciurie élevée ou normale • Acidose hyperchlorémique (Cl/P>3.3) • Phosphatases alcalines élevées <p>→ Chirurgie éventuellement indiquée</p>	<p>Mutation inactivatrice du gène du récepteur du calcium (CaSR). Transmission autosomique dominante</p> <ul style="list-style-type: none"> • PTH élevée ou normale • Hypercalcémie • Hypophosphorémie • Hypocalciurie • Rapport clairance calcium/clairance créatinine habituellement < 0.010 <p>→ Chirurgie non indiquée</p>

chirurgie, ce qui est le cas de notre patiente vu les antécédents de lithiase rénale et d'ulcère peptique ainsi que l'ostéopénie. En ce qui concerne les patients asymptomatiques, des critères précis ont été établis lors d'une conférence du *National Institutes of Health* (NIH) en 1991, critères revus par la suite en 2002, en 2009, puis tout récemment en 2014 (6-8), afin de savoir lesquels d'entre eux sont les plus à risque de complications dues à l'hyperparathyroïdie primaire. Ces critères sont actuellement les suivants : l'âge inférieur à 50 ans, la valeur de la calcémie supérieure de 10 mg/L (soit 0.25 mmol/L) au-dessus des normes, la clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min, la densité minérale osseuse abaissée avec un Z-score inférieur à -2.5 déviations standard, et ce au niveau du rachis, de la hanche, du col du fémur ou de l'extrémité distale du radius. La calciurie de 24h supérieure à 400 mg par jour est de nouveau considérée par le consensus comme étant un critère, étant donné le risque lithiasique et/ou de néphrocalcinose, ce qui rejoint dès lors l'avis des experts de la Société Française d'Endocrinologie (9) (**Tableau 2**). Cependant, malgré la légitimité de la première chirurgie, celle-ci s'est soldée par un échec, ce qui est observé dans 2 à 10% des cas en fonction de l'expertise du centre (10-12). Les principales causes d'échec sont la localisation ectopique de l'adénome et l'atteinte de plusieurs glandes parathyroïdiennes (10).

La deuxième intervention chirurgicale était par contre moins adéquate, en l'absence d'une localisation précise.

En effet, lorsqu'il faut réopérer après échec d'une première chirurgie, il faut réévaluer le diagnostic, l'indication chirurgicale et réaliser de nouveaux examens de localisation de l'adénome. Or, chez notre patiente, cela n'a pas été effectué. Le taux de succès d'une ré-intervention sans bilan de localisation précis de l'adénome s'élève à seulement 60% (13). De plus, il est déconseillé d'enlever l'entièreté des glandes parathyroïdes même si dans le cas présent, cette initiative n'a pas mené à une hypoparathyroïdie post-opératoire immédiate. La résection doit être subtotalaire ou, si totale, doit être accompagnée d'une auto-transplantation d'une glande ou d'un fragment de glande au niveau de l'avant-bras pour éviter la carence complète en PTH (3).

Le troisième traitement correspond aux trois embolisations successives de l'adénome parathyroïdien après sa localisation précise dans le médiastin supérieur. Ce traitement par embolisation doit rester actuellement une approche exceptionnelle, en raison de son efficacité inconstante, du risque élevé de récurrence ultérieure (comme observé chez notre patiente) et du risque de complications lié à ce geste intravasculaire. Il peut toutefois être tenté dans certaines circonstances particulières, notamment en cas d'adénome parathyroïdien ectopique situé dans la fenêtre aorto-pulmonaire, ce qui n'arrive que dans environ 1 cas sur 400 (14, 15). Ces adénomes, difficilement accessibles à la résection chirurgicale complète, sont habituellement vascularisés par une seule branche d'une artère bronchique (15).

Tableau 2. Critères chirurgicaux de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique selon les consensus des NIH et de la SFE

Critères SFE (2005)	Critères NIH (2009)	Critères NIH (2014)
1. Âge < 50 ans	1. Âge < 50 ans	1. Âge < 50 ans
2. Calcémie > 110 mg/L (2.75 mmol/L)	2. Calcémie > 10 mg/L (> 0.25 mmol/L) au-dessus de la limite supérieure de la norme	2. Calcémie > 10 mg/L (> 0.25 mmol/L) au-dessus de la limite supérieure de la norme
3. Calciurie > 400 mg/jour (10 mmol/jour)	3. Calciurie : non retenu	3. Calciurie > 400 mg/jour (10 mmol/jour) et augmentation des marqueurs biochimiques du risque de lithiase urinaire
4. Clairance créatinine < 60 mL/min	4. Clairance créatinine < 60 mL/min	4. Clairance créatinine < 60 mL/min
5. DMO : Z-score ≤ -2.5 DS (quel que soit le site)	5. DMO : Z-score ≤ -2.5 DS (quel que soit le site)	5. Lithiase urinaire ou signes de néphrocalcinose objectivés par imagerie
		6. DMO : Z-score ≤ -2.5 DS (au niveau lombaire, hanche, col fémoral ou radius distal) ou fracture objectivée par imagerie

Adapté des références 5 à 8

Finalement, l'exérèse de l'adénome médiastinal unique par chirurgie thoracique était indiquée vu la persistance d'une hyperparathyroïdie sévère et symptomatique. Elle a permis la rémission de l'hypercalcémie plus de 10 ans après le diagnostic initial et le premier traitement.

Cette succession de traitements a malheureusement abouti à la résection de tout le tissu parathyroïdien fonctionnel de la patiente et a dès lors résulté en une hypoparathyroïdie complète dont le traitement aujourd'hui reste souvent complexe. Selon les recommandations européennes récentes (16), il faut traiter tous les patients hypoparathyroïdiens présentant des symptômes dus à l'hypocalcémie (paresthésies, spasme carpopédal, tétanie) et/ou ayant une valeur de calcium total corrigé inférieure à 2,0 mmol/L (8,0 mg/dL). En l'absence d'un traitement substitutif par PTH recombinante, qui n'est pas encore utilisé en routine, mais actuellement testé dans des études cliniques (17,18), il est préconisé d'utiliser en première intention un analogue puissant de la vitamine D (1,25(OH)₂ vitamine D ou calcitriol) associé à des suppléments en calcium (16). Dans le cas présent, il était effectivement indiqué d'instaurer un traitement étant donné que la valeur du calcium total corrigé est descendue jusqu'à 1,68 mmol/L. Mis à part un épisode de paresthésies au niveau des quatre membres, la patiente n'a cependant pas présenté d'autres symptômes de son hypocalcémie. Les signes de Chvostek et de Trousseau, effectués quotidiennement, sont restés négatifs mais sont peu sensibles. Le but du traitement est de garder une valeur de calcium total corrigé comprise entre 2,0 et 2,2 mmol/L. Une valeur supérieure n'est pas nécessaire et risque même de mener au développement d'une hypercalciurie avec ses manifestations cliniques et/ou à des calcifications tissulaires si le produit phosphocalcique s'élève trop haut (19). Finalement, dans le cas présent, le traitement substitutif s'est révélé suffisant puisqu'au jour 14, la valeur de calcium total corrigé s'élevait à 2,15 mmol/L.

Une hypomagnésémie peut être associée à l'hypoparathyroïdie post-chirurgicale (20), en particulier en cas d'atteinte osseuse préalable et d'un « hungry bone syndrome » post-opératoire (21,22). Cette hypomagnésémie peut interférer à plus d'un titre avec le métabolisme phosphocalcique (23). Elle peut ainsi induire ou aggraver les symptômes liés à l'hypocalcémie mais surtout, elle peut diminuer la sécrétion résiduelle de PTH et augmenter la résistance des cellules tubulaires rénales à l'action de la PTH (23). L'hypomagnésémie peut, de ce fait, engendrer une composante d'hypoparathyroïdie fonctionnelle et une résistance de l'hypocalcémie au traitement substitutif par calcium et vitamine D. Il est donc habituellement conseillé, lorsque l'on souhaite corriger une hypocalcémie, de vérifier au préalable le taux de magnésium dans le sang et de corriger l'hypomagnésémie s'il y a lieu (16,19,22).

Cependant, en cas de déficit complet en PTH, il a été démontré que la supplémentation en magnésium ne modifie pas la calcémie chez les patients traités par calcium et analogue de la vitamine D (même si elle reste utile pour traiter l'hypomagnésémie) (24).

CONCLUSION

La chirurgie reste le traitement de choix de l'hyperparathyroïdie primaire et les deux examens de localisation recommandés en première intention sont l'échographie cervicale ainsi que la scintigraphie de soustraction MIBI-Iode. Toutefois, en présence d'un adénome parathyroïdien situé en position ectopique, ces examens sont souvent pris en défaut et la première chirurgie cervicale exploratrice se solde généralement par un échec et la persistance de l'hypercalcémie. Avant toute ré-intervention, une localisation précise de l'adénome est souhaitée et le CT-scanner cervico-médiastinal en coupes fines peut être très utile, ainsi que le cathétérisme veineux cervical avec dosages pluri-étagés de la PTH. Il n'est pas recommandé de procéder à une résection de toutes les glandes parathyroïdiennes détectées, sous peine de voir s'installer une hypocalcémie post-opératoire souvent difficile à traiter et pour laquelle il est conseillé d'administrer en première intention du calcitriol associé à des suppléments en calcium. La supplémentation en magnésium ne s'indique qu'en cas de déficit avéré.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ Lorsque les examens classiques de localisation d'un adénome parathyroïdien sont négatifs (échographie cervicale et scintigraphie MIBI), le risque d'échec opératoire augmente et d'autres examens doivent être réalisés, afin de ne pas méconnaître notamment un adénome ectopique.
- ▶ Le cathétérisme veineux cervical avec dosages pluri-étagés de la PTH est un examen complémentaire utile en cas d'hyperparathyroïdie persistante après une première chirurgie cervicale et des examens de localisation négatifs ou discordants.
- ▶ Le traitement de l'hypoparathyroïdie post-opératoire peut être difficile. Il est donc recommandé de toujours veiller à laisser un minimum de tissu parathyroïdien fonctionnel. Si une hypocalcémie significative ou symptomatique s'installe de manière prolongée, le traitement de première intention reste l'administration de calcitriol (1,25(OH)₂ vitamine D) associé à des suppléments en calcium.

RÉFÉRENCES

1. Babey M, Kopp P. Hyperparathyroïdie primaire. *Forum Med Suisse* 2009; 9(44): 791-797.
2. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism. Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Canadian Family Physician* 2011; 57: 184-189.
3. Mourad M, Buemi A, Darius T, Maiter D. Surgical options for primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol* 2015; Paris, sous presse.
4. Lefebvre A, Orioli L, Goffette P, Coche E, Jamar F, Lhommel R *et al.* Intérêt du cathétérisme veineux sélectif des veines cervicales dans le bilan de localisation des adénomes parathyroïdiens: à propos de deux cas et revue de la littérature. *Louvain Med* 2014; 133(8): 599-608.
5. Traub-Weidinger T, Mayerhoefer ME, Koperek O, Mitterhauser M, Duan H, Karanikas G *et al.* 11C-méthionine PET/CT imaging of 99mTc-MIBI-SPECT/CT-negative patients with primary hyperparathyroidism and previous neck surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4199-4205.
6. The National Institutes of Health. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991; 114(7): 593-7.
7. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R *et al.* Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3561-3569.
8. Crouzeix G, Kerlan V. Hyperparathyroïdie primaire : nouveaux concepts, nouvelles recommandations. *Ann Endocrinol* 2014; 75: 21-23.
9. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, Delemer B, Estour B, Henry J-F *et al.* Prise en charge de l'hyperparathyroïdie asymptomatique, consensus d'experts de la SFE. En ligne sur www.endocrino.net. 2005; 1-12.
10. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 à 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-372.
11. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011 ; 253:585-591.
12. Madsen AR, Rasmussen L, Godballe C. Risk factors for treatment failure in surgery for primary hyperparathyroidism: the impact of change in surgical strategy and training procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015 June 5 PMID: 26044404.
13. Yip L, Silverberg S, Fuleihan G. Preoperative localization for parathyroid surgery in patients with primary hyperparathyroidism. Uptodate® 2015, site consulté le 02/10/2015.
14. Heller HJ, Miller GL, Erdman WA, Snyder WH 3rd, Breslau NA. Angiographic ablation of mediastinal parathyroid adenomas: local experience and review of the literature. *Am J Med* 1994; 97:529-534.
15. Ali M, Kumpe DA. Embolization of bronchial artery-supplied ectopic parathyroid adenomas located in the aortopulmonary window. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25:138-143.
16. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, M Shoback D, Sitges-Serra A, Van Biesen W *et al.* European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 1-20.
17. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L *et al.* Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 275-283.
18. Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, Bosco D, Spada A *et al.* PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: A prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3590-3597.
19. Goltzman D. Treatment of hypocalcemia. Uptodate® 2015, site consulté le 02/10/2015.
20. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D *et al.* Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4214-4220.
21. Sutton RA. Symptomatic hypomagnesaemia after parathyroidectomy. *Br Med J* 1973; 4:112 (letter).
22. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: R45-53.
23. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1067-1072.
24. Lubi M, Tammiksaar K, Matjus S, Vasar E, Volke V. Magnesium supplementation does not affect blood calcium level in treated hypoparathyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E2090-E2092.

AFFILIATIONS

1. Stagiaire en Médecine Interne, Université catholique de Louvain*
2. Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain

Correspondance

Pr. DOMINIQUE MAITER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
dominique.maiter@uclouvain.be

Directives aux auteurs

Français

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

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

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

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

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

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

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

Les **références bibliographiques (maximum 30)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

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

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

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

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

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

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

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

Directives aux auteurs

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



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

The text is to be typed in **1.5** line spacing, paginated and submitted by email.

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

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

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

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

Bibliographical references (maximum 30) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

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

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

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from isabelle.istasse@uclouvain.be

NOUVEAU

80,5 % des patients présentant des antécédents cardiovasculaires ont un LDL-C > 70 mg/dl*

BRISER LES LIMITES DES STATINES



Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

Référence: 1. Kotseva et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015;0:1–13.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : ATOZET 10mg/10mg, 10mg/20mg, 10mg/40mg, 10mg/80mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10mg/10mg contient 153mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10mg/20mg contient 179mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10mg/40mg contient 230mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10mg/80mg contient 334mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimé 10mg/10mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74mmx5,10mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10mg/20mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48mmx5,79mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10mg/40mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38mmx6,27mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10mg/80mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05mmx7,94mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES :** **4.1 Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie :** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. ATOZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Un effet bénéfique de ATOZET ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérese des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : **Hypercholestérolémie :** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10mg par jour à 10/80mg par jour. La dose habituelle est de 10/10mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypolipidémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10mg à 10/80mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypolipidémiant (par ex. aphérese des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires :** L'administration de ATOZET se fera soit ≥2 heures avant ou ≥4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique :** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration :** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.8 Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité La sécurité :** d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables :** Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000) et très rare (<1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes/Effets indésirables/Fréquence. **Infections et infestations :** Grippe : Peu fréquent. **Affections psychiatriques :** Dépression, insomnie, troubles du sommeil : Peu fréquent. **Affections du système nerveux :** Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies : Peu fréquent. **Affections cardiaques :** Bradycardie sinusale : Peu fréquent. **Affections vasculaires :** Bouffées vasomotrices : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Dyspnée : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales :** Diarrhée : Fréquent ; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Acné, urticaire : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Myalgies : Fréquent ; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Asthénie, fatigue, malaise, œdème : Peu fréquent. **Investigations :** Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. **Paramètres biologiques :** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥3x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine : **Infections et infestations :** rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :** thrombopénie. **Affections du système immunitaire :** hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques :** cauchemars. **Troubles du système nerveux :** hyposthésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires :** vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires :** hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux :** pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires :** hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :** alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-œdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein :** gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration :** douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie. **Investigations :** leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. **Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :** dysfonction sexuelle; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ; diabète de type II. La fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥5,6mmol/L, IMC > 30kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **en 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), **au Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>) **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 10mg/10mg, comprimés pelliculés : BE465795 ; 10mg/20mg, comprimés pelliculés : BE465804 ; 10mg/40mg, comprimés pelliculés : BE465813 ; 10mg/80mg, comprimés pelliculés : BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 10/09/2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE :** 06/2015 **Mode de délivrance :** sur prescription médicale.

CARD-1161192-0000, date de la dernière révision : 12/2015



MSD

MSD Belgium sprl
5, Clos du Lynx - 1200 Bruxelles
www.msd-belgium.be

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo pré-rempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo pré-rempli 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. DONNÉES 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. **Association** La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, tels 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. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, 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 peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale. **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 étant très limitée (voir rubrique 5.1), 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 à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKD-EPI] < 30 ml/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée, Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 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 de phases II et III réalisées, 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, induisant 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. 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 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; 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.

Prix public
4 x 1,5 mg/0,5 ml 111,88 €
4 x 0,75 mg/0,5 ml 111,88 €

Diabète de type 2

trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

2 petits clics... un grand déclic !

- Un agoniste du récepteur du GLP-1 en 1 injection hebdomadaire⁽¹⁾
- Un stylo prêt à l'emploi sans reconstitution⁽²⁾
- Diminution significative de l'HbA_{1c}⁽¹⁾

UNE PREMIÈRE OPTION

après échec aux antidiabétiques oraux

100% remboursé en trithérapie[§]

NOUVEAU dans la gamme de Lilly

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine [†] ou de la metformine plus glibépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement [‡] , douleur abdominale [‡]	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection	
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1er degré		

* Hypoglycémie symptomatique documentée et 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 % et 10,9 % ; 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, utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations 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 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 anti-médicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP-1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP-1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps anti-médicament dulaglutide sur les changements de l'HbA_{1c}. **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 % de patients traités par dulaglutide. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps anti-médicament dulaglutide. **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 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 en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (site web : www.afmps.be ; adresse e-mail : adversedrugreactions@agg-afmps.be), ou, au Luxembourg, via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** sep 2015 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

1. Trulicity®. Résumé des Caractéristiques du Produit. Septembre 2015
 2. Trulicity®. Instructions pour l'utilisation.
 § metformine + sulfonylurées ou metformine + thiazolidinedione