

MARS 2015

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



**Louvain
édical**

**Numéro Spécial
12^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie
Samedi 21 mars 2015**

**Organisateurs :
D. Maiter - M. Buysschaert**

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, G. OLDENHOVE,
A. PASQUET
▶ 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
S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

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. MALOTEUX, 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. LALOUX	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. MALOTEUX	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	S. GRANDJEAN.
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^{er} 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 2015

12^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie Samedi 21 mars 2015

GRANDE CONFÉRENCE DE DIABÉTOLOGIE

Chirurgie et diabète

Fr. Pattou, CHU Lille 91

SESSION DE DIABÉTOLOGIE

Les médicaments hypoglycémisants du diabète de type 2 ont-ils des effets collatéraux cardiovasculaires ?

État des lieux en mars 2015

M. Buysschaert, J.-L. Medina 97

Les glucorétiques inhibant le SGLT dans le traitement du diabète de type 2 : quel rapport coûts-bénéfices ?

M. P. Hermans 103

Le permis de conduire chez le patient diabétique

V. Preumont, B. Vandeleene 107

GRANDE CONFÉRENCE D'ENDOCRINOLOGIE

Le syndrome des apnées du sommeil: le point de vue de l'endocrinologue

Ch. Cortet Rudelli, CHU Lille 111

Sommaire

Mars 2015

SESSION D'ENDOCRINOLOGIE

Prévention de l'hyperthyroïdie induite par les produits de contraste iodés

S. Thilmany, D. Maiter, C. Daumerie 115

Prise en charge en première ligne de l'enfant présentant une petite taille

Ph. Lysy, Ch. Brunelle, V. Beauloye..... 121

Bilan et traitement d'une gynécomastie

L. Nobile, D. Maiter 129

ARTICLE ORIGINAL

Les adénocarcinomes cortico-surrénaux : intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire

Ch. de la Kéthulle, M. Mourad, Fr. Cornelis, Y. Humblet, D. Maiter..... 135

Directives 143



Un hôpital
pour la Vie

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

NOUVEAU

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

REMBOURSÉ À PARTIR DU 1/4/2015	
Conditionnement	Prix public
Eperzan® 30mg 4 stylos	98,39€
Eperzan® 50mg 4 stylos	98,39€



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

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 différentes 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 doivent attendre et s'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 incluses 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'acidocétose diabétique. **Pancréatite aiguë** : L'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 seules, 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 de 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 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 : >= 1/10 ; 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 (adjuvées 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, glibenclamide, sitagliptine et insuline glargine) et 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. **Immunogénicité** : Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps sous traitement contre l'albiglutide a été de 4 % (128/2 934). 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 (FG)). 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'hypoglycémies sévères dans les études cliniques avaient reçu simultanément un sulfamide ou une insuline et aucune 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 comparateurs. 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 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 Q - Place Victor Horta, 40/40, 1060 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@afagg-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-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Carrubiny, Carrigaline, 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. Diabetes 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 Ware



NOUVEAU NovoFine[®] Plus

Je suis courte, fine
et à la hauteur



Découvrez NovoFine[®] Plus :

L'aiguille 32G 4mm pour stylos injecteurs, qui rend l'injection plus conviviale



**Ultracourte
et ultrafine**

Associée à **moins de douleurs**¹ et de risques d'injection intramusculaire²



**Meilleur écoulement,
injection plus rapide**

Pourvue de la technologie Superflow[™] qui augmente l'écoulement de 31%^{3*} pour une **injection plus rapide**⁴



Universelle

Compatible avec tous les stylos injecteurs utilisés dans le traitement du diabète³

Références : 1. Arendt-Nielsen L et al. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res.* 2006;23(1-2):37-43. 2. Birkbaek NH et al. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. *Diabetes Care.* 2008;31(9):e65. 3. Tested according to DS EN/ISO 11608-2:2012. 4. Siegmund T et al. Comparison of usability and patient preference for insulin pen needles produced with different production techniques: "thin-wall" needles compared to "regular-wall" needles: an open-label study. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(8):523-528.

*En comparaison avec l'aiguille pour stylo injecteur BD Nano 32G 4mm

Sponsors

12^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie
Samedi 21 mars 2015



Congrès UCL

de

MÉDECINE GÉNÉRALE

28, 29 et 30 mai 2015

Jeudi 28 mai

De 09h00 à 17h00

> ANESTHÉSIE ET MG

- ▶ Le traumatisme programmé, qu'attendre de cette journée en inflammation ? (*P. Forget*)
- ▶ Mise au point préopératoire, qu'envisage-t-on chez le patient fragile ? (*A. Pospiech*)
- ▶ Douleur résiduelle postopératoire, que peut-on faire ? (*A. Steyaert*)

> LE PIED

- ▶ Douleurs du pied, comment la clinique peut nous guider ? (*V. Gombault*)
- ▶ Les orthèses, les semelles soignent-elles plus que le pied ? Rôle du podologue en 2015 ? (*P-A. Deleu*)
- ▶ Les nouveautés intéressantes pour le MG en chirurgie du pied (*Th. Leemrijse*)

> AMA : VACCINATION EN QUESTION

- ▶ Vaccinations (*P.Trefois*)
- ▶ Schéma vaccinal des milieux de garde en communauté française (*I. Morales, T. Goetghebuer*)
- ▶ Plaidoyer pour un libre choix vaccinal (*P.Lannoye*)

> GÉRIATRIE

- ▶ Polymédication (*B. Boland, O. Dalleur*)
- ▶ Mon patient âgé est en bonne santé et perd du poids (*P. Cornette*)
- ▶ Placement de la personne âgée (*J. Paul*)

Vendredi 29 mai

De 09h00 à 17h00

> NUTRITION

- ▶ Intérêts des suppléments de vitamines ? (*J-P. Thissen*)
- ▶ Nutrition du sportif (*S. Pieters*)
- ▶ Obésité de l'enfant et de l'adolescent (*V. Beauloye*)

> AMA : GESTION DES ASSUÉTUDES

- ▶ Nouvelles drogues ? Le système belge d'alerte précoce (*M. Hogge*)
- ▶ La réduction des risques, quel impact sur la santé ? (*V. Saliez*)
- ▶ Comment aborder la consultation ? (*D. Lamy*)

> ORL

- ▶ Actualités dans la chirurgie de la surdité (*M. Decat*)
- ▶ Traitements actuels des acouphènes (*N. Deggouj*)
- ▶ Prise en charge des otites externes (*G. De Bie*)

> NEUROLOGIE

- ▶ SEP : traitements de fond et symptomatiques ; la place du MG dans le suivi (*V. Van Pesch*)
- ▶ Conseils pour les patients migraineux (*J-M. Maloteaux*)
- ▶ Examen neurologique du patient adulte, sa place dans le diagnostic chez le MG (*A. Jeanjean*)

Samedi 30 mai

De 09h00 à 12h30

> MALADIES INFECTIEUSES

- ▶ Vaccins chez l'adulte : Quoi de neuf ? (*B. Vandercam*)
- ▶ Durée de l'antibiothérapie (*L. Belkhir*)
- ▶ Infections importées (*JC Yomby*)

> OPHTALMOLOGIE

- ▶ Oeil rouge (*L. Levecq*)
- ▶ Cataracte (*N. Levi*)
- ▶ Oeil et médicaments (*M. Hoebeke*)

Lieu

UCL Bruxelles

Auditoires cliniques

Avenue Mounier

1200 Bruxelles

Informations et inscription :

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

▼ 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** Trajenta 5 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 5 mg de linagliptine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé rouge clair, rond, de 8 mm de diamètre, portant le code « D5 » gravé sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trajenta est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes: **En monothérapie** • chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale. **En association** • à la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. • à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. • à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie La posologie de la linagliptine est de 5 mg une fois par jour. Lorsque la linagliptine est associée à la metformine, la posologie de la metformine doit être maintenue et la linagliptine administrée de façon concomitante. Lorsque la linagliptine 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. **Populations particulières** Patients insuffisants rénaux Chez les patients insuffisants rénaux, aucune adaptation posologique de Trajenta n'est nécessaire. Patients insuffisants hépatiques Les études pharmacocinétiques suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, mais aucune expérience clinique n'est disponible dans cette population de patients. Sujets âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, l'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 80 ans est limitée et la prudence est requise lorsque l'on traite cette population. Population pédiatrique La tolérance et l'efficacité de la linagliptine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trajenta peut être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (« Liste des excipients ») du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** La tolérance de Trajenta a été évaluée chez 6 602 patients atteints de diabète de type 2, parmi lesquels 5 955 ont reçu la dose cible de 5 mg. Dans les études contrôlées versus placebo, 6 666 patients ont été inclus et 4 302 patients ont été traités à la dose thérapeutique de 5 mg de linagliptine. 3 964 patients ont reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour pendant au moins 12 semaines. Dans l'analyse poolée des études contrôlées versus placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (63,1 % versus 60,3 %). Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (4,4 % versus 3,3 %). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie observée avec la trithérapie linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant, avec une incidence de 14,6 % versus 7,6 % pour le placebo. Dans les études contrôlées versus placebo, 6,2 % des patients ont présenté une « hypoglycémie » comme effet indésirable sous linagliptine. 5,1 % des patients ont présenté une hypoglycémie d'intensité légère, 1,0 % une hypoglycémie d'intensité modérée et 0,1 % une hypoglycémie classée comme sévère. La pancréatite a été rapportée plus souvent chez les patients randomisés dans le groupe linagliptine (5 événements pour 4 302 patients recevant la linagliptine versus 1 événement pour 2 364 patients recevant le placebo). **Liste tabulée des effets indésirables** Compte tenu de l'impact du traitement de fond sur les effets indésirables (par exemple sur les hypoglycémies), ceux-ci ont été analysés et présentés sur la base des schémas thérapeutiques respectifs (monothérapie, traitement en association à la metformine, traitement en association à la metformine plus sulfamide hypoglycémiant, et traitement en association à l'insuline). Dans les études contrôlées versus placebo, la linagliptine a été administrée : - en monothérapie

de courte durée (jusqu'à quatre semaines) - en monothérapie pendant au moins 12 semaines - en association à la metformine - en association à la metformine + sulfamide hypoglycémiant - en association à l'insuline avec ou sans metformine. Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu 5 mg de linagliptine au cours des études en double aveugle, soit en monothérapie, soit en association, sont présentés par schéma thérapeutique dans le tableau ci-dessous (voir 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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour

5mg x 30 comprimés 44.79€

5mg x 100 comprimés 131.43€



Un GPS pour vos patients souffrant de diabète de type 2



- Trajenta® 1 x 5mg/jour, toujours la bonne dose
- Contrôle glycémique efficace
- Sans adaptation de dose quel que soit l'âge ou la fonction rénale

Remboursé en MONO*, BI** et TRITHÉRAPIE***

NOUVEAU : aussi avec insuline*

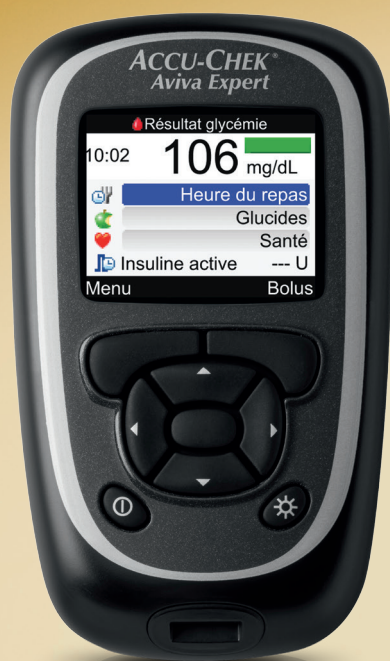
* en cas de contre-indication à la metformine en raison d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (eGFR < 50 ml / min / $1.73m^3$) ** en association avec la metformine *** en association avec la metformine + sulfamide ou repaglinide¹ en association avec insuline basale avec ou sans metformine

ciement: fréquence indéterminée - Linagliptine + Insuline: fréquence indéterminée. * En se basant sur l'expérience post 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 : 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> **MODE DE DÉLIVRANCE** 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/1/11/707/004 (30 comprimés) EU/1/11/707/010 (100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11/2014 **REPRÉSENTANTS LOCAUX** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles. Editeur responsable : SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles



Accu-Chek® Aviva Expert

Plus de confiance et d'efficacité lors des bolus.



**Accu-Chek Aviva Expert,
le système de gestion du diabète avec conseil de bolus intégré.**

- Aide les patients à augmenter leur confiance lors du calcul des bolus et à réduire la peur des hypoglycémies.¹
- Aide les patients à améliorer leur contrôle glycémique tout en réduisant les hypoglycémies.²
- Calcul des bolus simplifié et plus fiable.¹

1. Barnard K. et al., J Diabetes Sci Technol. 2012;6(1):144-149.

2. Schmidt S. et al., Diabetes Care. 2012 May;35(5):984-90. Epub 2012 Feb 16.

Découvrez un monde de possibilités.



www.accu-chek.be



www.facebook.com/accuchekebe



0800 93 626



www.youtube.com/AccuChekBelgium

ACCU-CHEK et ACCU-CHEK AVIVA EXPERT sont des marques déposées de Roche. © 2015 Roche Diagnostics.



Roche Diagnostics Belgium NV/SA
Schaarbeeklei 198
1800 VILVOORDE

ACCU-CHEK®

12^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie Samedi 21 mars 2015

Chirurgie et diabète

Fr. Pattou

Louvain Med 2015; 134 (3): 91-95

La chirurgie bariatrique, au-delà du traitement de l'obésité, amène d'indéniables bénéfices sur le métabolisme glucidique, avec éventuellement rémission du diabète de type 2. Elle permet également d'ouvrir de nouvelles pistes pour la compréhension de cette pathologie. Néanmoins, la chirurgie bariatrique s'accompagne de risques spécifiques non négligeables. Une évaluation préopératoire multidisciplinaire et un suivi attentif restent indispensables.

Les médicaments hypoglycémiants du diabète de type 2 ont-ils des effets collatéraux cardiovasculaires ? État des lieux en mars 2015

M. Buysschaert, J.-L. Medina

Louvain Med 2015; 134 (3): 97-101

Sachant le contexte morbide du diabète de type 2, son traitement hypoglycémiant doit aujourd'hui démontrer, au-delà de son efficacité glycémique, une neutralité (non infériorité) ou mieux, si possible, un bénéfice cardiovasculaire par rapport aux comparateurs.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux cardiovasculaire des différents traitements prescrits aux patients diabétiques de type 2. Nous discutons successivement de la metformine, des sulfamides hypoglycémiants, des glitazones, des incrétinomimétiques (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) et enfin, des gliflozines. Globalement, les différentes études expérimentales et humaines suggèrent que les médicaments aujourd'hui disponibles en Belgique sont caractérisés par une sécurité cardiovasculaire, même s'il y a des nuances pour certaines classes. Les études cardiovasculaires à long terme devront confirmer (ou infirmer) ces observations.

Les glucorétiques inhibant le SGLT dans le traitement du diabète de type 2 : quel rapport coûts-bénéfices ?

M. P. Hermans

Louvain Med 2015; 134 (3): 103-106

Les glucorétiques de la classe des gliflozines sont des inhibiteurs oraux du transport sodium-glucose au niveau rénal (transporteur SGLT2). Ils diminuent la glycémie par abaissement du seuil glucosurique, en augmentant la glucosurie. Ils exercent leurs effets métaboliques indépendamment de l'insuline. Les inhibiteurs SGLT2 abaissent également le poids et la pression artérielle.

Le permis de conduire chez le patient diabétique

V. Preumont, B. Vandeleene

Louvain Med 2015; 134 (3): 107-109

En septembre 2010, des nouvelles règles définissant les critères médicaux d'aptitude à la conduite chez les personnes diabétiques sont parues au Moniteur Belge. Notre objectif est de clarifier ces règles, de fournir un outil pratique et d'assister les praticiens dans le cadre de la délivrance de ces certificats spécifiques.

Le syndrome des apnées du sommeil: le point de vue de l'endocrinologue

Ch. Cortet Rudelli

Louvain Med 2015; 134 (3): 111-114

Le syndrome des apnées du sommeil (SAS) est une pathologie fréquente puisqu'il concerne 2 à 4 % de la population adulte. Il s'accompagne d'un retentissement significatif sur la qualité de vie et a d'importantes répercussions pathologiques cardio, cérébro vasculaires et métaboliques. L'obésité est un facteur de risque bien connu du SAS puisque 40 à 90 % des patients obèses ont un SAS. La quantité mais également la répartition du tissu adipeux joue un rôle physiopathologique important. Ainsi la circonférence du cou et le rapport taille/hanche sont plus corrélés au SAS que le BMI.

Certaines endocrinopathies exposent également à un risque accru de SAS. L'hypothyroïdie était classiquement recherchée par nos confrères pneumologues chez tous les patients présentant un SAS. Plus récemment le SAS est apparu comme l'une des complications les plus fréquentes de l'acromégalie. Sa prévalence dans le syndrome de Cushing est mal connue. Elle est élevée chez les patientes présentant une dystrophie ovarienne micropolykystique. À l'inverse, l'existence d'un syndrome des apnées du sommeil peut entraîner des modifications hormonales fonctionnelles réversibles avec le traitement par pression positive continue.

Prévention de l'hyperthyroïdie induite par les produits de contraste iodés

S. Thilmany, D. Maiter, C. Daumerie

Louvain Med 2015; 134 (3): 115-120

La survenue d'une dysfonction thyroïdienne sévère suite à l'administration de produits de contraste iodés est probablement peu fréquente mais comme l'utilisation d'examen radiologiques utilisant ces agents est de plus en plus répandue, il est important pour tout clinicien de bien connaître ce type de complications et de les détecter précocement. Dans cet article, nous discutons de l'évaluation des risques spécifiques à chaque patient et des méthodes de prévention de l'hyperthyroïdie induite par les produits de contraste iodés.

**NOUVEAU pour le
CHOLESTÉROL**

Bons résultats sur
les taux de cholestérol, l'Ox-LDL
& le biomarqueur Lp-PLA2 !



Cholesfytol[®] plus

> **LEVURE ROUGE DE RIZ 10 mg** monacoline k
2^{ème} génération (min. 80% forme hydroxy-acide)
aide à contrôler le taux de cholestérol.

> **EXTRAIT D'OLIVE 10 mg** hydroxytyrosol
le plus puissant des antioxydants

**BONNE
TOLÉRANCE
MUSCULAIRE !**

2 x plus

CONSEIL D'UTILISATION
à partir de 18 ans :

1 comprimé par jour, le soir



Boîte de 84 comprimés : 32,50 €
CNK 3192-903



DISPONIBLE
EN PHARMACIE



TILMAN SA • Z.I. Sud 15 • B-5377 Baillonville • Tél. 084 320 360

Votre santé par les plantes

www.cholesfytol.be

Q: Pourquoi vos patients se limiteraient-ils à un résultat alors qu'ils pourraient avoir des informations utiles?

R:

Plus de 90 % des patients ont déclaré: «Il est simple à utiliser et facilite la compréhension des résultats.»¹



Code couleur indicateur de résultats en dessous, au-dessus ou dans l'objectif.†

- Au-dessus de l'objectif
- Dans l'objectif
- En dessous de l'objectif

**Le nouveau lecteur de glycémie OneTouch® Verio®
Donne à vos patients plus d'informations* d'un simple coup d'œil;
pas de bouton à manipuler ou d'écran à faire défiler.**

97 % des professionnels de santé pensent que les messages instantanés fourniront aux patients un retour d'informations opportun pour qu'ils puissent, si nécessaire, agir immédiatement.²

Conseillez OneTouch® Verio® à vos patients, dès aujourd'hui.

†Les seuils d'objectif Hypo/Hyper définis s'appliquent à tous les résultats glycémiques. Ils ne tiennent pas compte du moment de la journée où sont réalisés les tests (avant ou après repas), de la prise de médicaments et/ou d'insuline et des autres activités qui peuvent affecter votre glycémie. Communiquez à vos patients les seuils Hypo/Hyper qui correspondent à leurs propres besoins.

*Plus qu'un simple chiffre.

1. Étude menée en 2012 au Royaume-Uni et aux États-Unis auprès de 102 patients diabétiques. LifeScan, données internes.

2. Étude clinique menée en 2012 aux États-Unis auprès de 64 professionnels de santé. LifeScan, données internes.

© LifeScan, Division of Cilag GmbH International 2014 – AW 101 072 A.

LifeScan, division de Johnson & Johnson Medical SA.

Siège social: Leonardo Da Vincilaan 15, B-1831 Diegem.

Prise en charge en première ligne de l'enfant présentant une petite taille

Ph. Lysy, Ch. Brunelle, V. Beauloye

Louvain Med 2015; 134 (3): 121-128

La petite taille est un motif de consultation fréquent en pédiatrie. L'identification du patient nécessitant un suivi est rendue difficile par la variété des évolutions individuelles de croissance. Celles-ci sont influencées entre autres par l'histoire familiale et son profil d'évolution pubertaire, le *status* nutritionnel et la santé de l'enfant. La plupart des signes suggestifs d'une pathologie de la croissance pourront être dépistés à l'anamnèse ou l'examen clinique. Par la suite, l'utilisation d'outils de mesure validés (définition de petite taille, vitesse de croissance, taille cible, etc.) et l'usage de référentiels adéquats seront des éléments clés dans la mise au point de l'enfant de petite taille. Cette prise en charge de première ligne permettra d'orienter vers un suivi spécialisé, ou de rassurer l'enfant grandissant en concordance avec le profil de croissance familiale.

Bilan et traitement d'une gynécomastie

L. Nobile, D. Maiter

Louvain Med 2015; 134 (3): 129-134

La gynécomastie est une problématique assez méconnue dans la population générale et ce bien qu'elle soit fréquente et puisse toucher les hommes à toutes les périodes de la vie. Le plus souvent, il s'agit d'une manifestation bénigne qui peut régresser spontanément. Elle peut toutefois être le symptôme révélateur d'une maladie plus sérieuse comme une cirrhose, un hypogonadisme, une hyperthyroïdie ou une tumeur testiculaire. Il faut aussi différencier la gynécomastie d'une simple adipomastie ou du rare cancer du sein chez l'homme. Le but de cet article est de revoir les principales causes, les outils du diagnostic différentiel et les possibilités de traitement de la gynécomastie qui peut aussi parfois occasionner une gêne esthétique importante.

Les adénocarcinomes cortico-surrénaux : intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire

Ch. de la Kéthulle, M. Mourad, Fr. Cornelis, Y. Humblet, D. Maiter

Louvain Med 2015; 134 (3): 135-142

L'incidence des adénocarcinomes corticosurrénaux (ACC) est de 1 à 2 patients par million d'habitants par an. Ces tumeurs, souvent agressives et d'évolution défavorable, sont hormono-sécrétantes dans 60-70% des cas et peuvent ainsi provoquer un syndrome de Cushing et /ou un syndrome de virilisation, plus rarement un hyperaldostéronisme ou une féminisation. Le bilan diagnostique doit inclure une biologie générale et hormonale complète, une imagerie par CT scan et/ou IRM ainsi qu'une tomographie par émission de positrons (TEP) au ¹⁸fluorodéoxyglucose. L'histopathologie et l'immunohistochimie sont importantes pour confirmer le diagnostic, établir le grade et évaluer le pronostic.

Leur traitement doit être multidisciplinaire. La résection chirurgicale complète est le seul traitement à visée curative. Le mitotane est un médicament adrénolytique utilisé spécifiquement dans les formes avancées ou récidivantes, souvent en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques. L'intérêt de l'utilisation du mitotane comme traitement adjuvant des ACC après résection chirurgicale est suggéré par des études rétrospectives mais doit encore être formellement confirmé.

Le pronostic des ACC semble s'être sensiblement amélioré au cours des dernières années, grâce à un diagnostic plus précoce et plus précis, un traitement chirurgical plus agressif d'emblée et une amélioration des schémas de chimiothérapie. De nouvelles thérapies prometteuses, basées sur la biologie moléculaire de ces tumeurs, sont actuellement en phase d'essais cliniques.

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 glycémique 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. trithérapie) 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 glycémique chez les patients lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique 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/850 mg 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 acidocétosique 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'angioedèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles. 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 + gémipiride versus 0,6% dans le groupe placebo + metformine + gémipiride. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était fréquente dans les deux groupes (5,1% pour le groupe vildagliptine + metformine + gémipiride versus 1,9% pour le groupe placebo + metformine + gémipiride). 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: Cédèmes 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



Eucreas
vildagliptin/metformin

NEW
March 2015

Go for FIXED CONTROL¹ and expect IMPROVED COMPLIANCE²



1 New conditions for all combogliptines (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
vildagliptin/metformin

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 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 acidose 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 les 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 de la peau et du tissu sous-cutané:** Indéterminée. Urticaire. Lésions cutanées bulleuses ou desquamantes. **Titulaire et numéro d'enregistrement:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume Uni - EU/1/07/425/001-036. **Délivrance:** sur prescription médicale. **Dernière mise à jour de la notice:** 25.04.2014

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 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 acidose 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 les 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 de la peau et du tissu sous-cutané:** Indéterminée. Urticaire. Lésions cutanées bulleuses ou desquamantes. **Titulaire et numéro d'enregistrement:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume Uni - EU/1/07/425/001-036. **Délivrance:** sur prescription médicale. **Dernière mise à jour de la notice:** 25.04.2014

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 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 acidose 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 les 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 de la peau et du tissu sous-cutané:** Indéterminée. Urticaire. Lésions cutanées bulleuses ou desquamantes. **Titulaire et numéro d'enregistrement:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume Uni - EU/1/07/425/001-036. **Délivrance:** sur prescription médicale. **Dernière mise à jour de la notice:** 25.04.2014

CHIRURGIE ET DIABÈTE

Fr. Pattou

Surgery and diabetes

Bariatric surgery, beyond being an efficient treatment of obesity, is associated with benefits related to glucose metabolism, including the remission of Type 2 diabetes. This surgical approach also leads to a better understanding of the disease physiopathology. However, bearing in mind the specific risks of the procedure, both a multidisciplinary preoperative evaluation and postoperative follow-up are clinical prerequisites.

KEY WORDS

Obesity, bariatric surgery, diabetes, benefits, risk

La chirurgie bariatrique, au-delà du traitement de l'obésité, amène d'indéniables bénéfices sur le métabolisme glucidique, avec éventuellement rémission du diabète de type 2. Elle permet également d'ouvrir de nouvelles pistes pour la compréhension de cette pathologie. Néanmoins, la chirurgie bariatrique s'accompagne de risques spécifiques non négligeables. Une évaluation préopératoire multidisciplinaire et un suivi attentif restent indispensables.

INTRODUCTION

La légitimité de la chirurgie bariatrique n'est plus aujourd'hui discutée en cas d'obésité sévère. Cette chirurgie, initialement conçue comme une simple modification anatomique modulant l'apport et/ou l'absorption des calories, entraîne aussi une amélioration spectaculaire de l'équilibre glycémique chez la majorité des patients diabétiques. Ces résultats cliniques inattendus ont progressivement conduit au concept de « chirurgie métabolique », c'est à dire à l'extension des indications de la chirurgie pour le traitement des maladies métaboliques et notamment du diabète de type 2 (DT2), indépendamment de l'obésité (1). Une des clefs du développement harmonieux de cette nouvelle approche thérapeutique réside dans la meilleure compréhension de ses modes d'action. L'objectif de ce chapitre est de préciser les bénéfices cliniques de la chirurgie sur le DT2 (Tableau 1), les mécanismes potentiels de son action sur le métabolisme glucidique, mais aussi ses limites et ses perspectives.

BENEFICES CLINIQUES DE LA CHIRURGIE SUR LE DIABETE

Toutes les interventions bariatriques améliorent le métabolisme glucidique. C'est Pories qui a, le premier, souligné le bénéfice spectaculaire de la chirurgie et notamment du *gastric bypass* (GBP) sur le DT2 (2). Toutes les équipes qui suivent des patients diabétiques opérés pour leur obésité sont régulièrement frappées par l'amélioration rapide de leur équilibre glycémique après la chirurgie. Chez les patients insulino-requérants, l'adaptation du traitement est même impérative après un GBP pour ne pas risquer l'hypoglycémie et elle impose une réévaluation rapide en diabétologie. La notion de « rémission » du DT2 s'est progressivement imposée (3) pour refléter l'apparente disparition du phénotype diabétique, c'est à dire la normalisation de tous paramètres glucidiques en l'absence de traitement

Tableau 1. Taux moyen de rémission du DT2 observé après les différentes interventions

Intervention (ref)	Perte pondérale (% de l'excès de poids)	Rémission du DT2 durant au moins deux ans (%)
Anneau gastrique (4)	46,2	58,3
Sleeve gastrectomy (5)	47,3	66,2
Gastric bypass (4)	59,7	70,9
Dérivation bilio-intestinale (4)	63,6	95,9

hypoglycémiant, observée chez la majorité des patients diabétiques au décours de l'intervention.

Les résultats observés après chacune des quatre interventions couramment pratiquées en France ont été décrits dans de nombreuses études de cohortes. Même si la méthodologie de ces études souvent rétrospectives reste critiquable, leurs résultats sont concordants et ont fait l'objet de méta-analyses récentes (4, 5). L'efficacité métabolique des différentes interventions est globalement corrélée avec leur efficacité pondérale et semble aller croissante avec respectivement l'anneau gastrique (AG), la *sleeve gastrectomy* (SG), le GBP, et la dérivation bilio-pancréatique (DBP) (Tableau 1). Deux études randomisées ont par ailleurs montré que l'AG (6) et le GBP (7) permettent d'obtenir chez des patients obèses et diabétiques un meilleur équilibre glycémique que la seule prise en charge médicale, pendant au moins deux ans. Même lorsque la rémission n'est pas complète, la chirurgie permet dans la majorité des cas une diminution durable de l'hémoglobine glyquée d'au moins 1,5 pour cent, associée une diminution significative des traitements hypoglycémians, notamment de l'insuline (8, 9). Fait notable, ces résultats sont obtenus au prix d'un coût inférieur à celui des prises en charge classiques du DT2 (10, 11). La chirurgie est également très efficace pour éviter l'apparition du DT2 chez les patients à risque car déjà intolérants au glucose. Chez ces patients, la simple mise en place d'un AG permet de diminuer l'incidence du diabète en dessous de un pour cent années patients (9), soit cinq fois moins que l'incidence observée avec les prises en charge classiques.

Ces résultats très favorables suggèrent inévitablement une possible extension des indications de la chirurgie pour la prise en charge du seul DT2, indépendamment de l'obésité. Il est cependant difficile d'extrapoler les résultats obtenus chez les patients obèses à d'autres types de patients, vraisemblablement atteints de formes différentes du DT2. Plusieurs équipes ont néanmoins déjà commencé à proposer la chirurgie chez des patients diabétiques modérément obèses (BMI entre 30 et 35 kg/m²) voir non obèses (BMI < 30 kg/m²). Plus de 300 cas rapportés dans la littérature ont fait l'objet d'une méta-analyse récente (12). Les premiers résultats semblent au moins équivalents à ceux décrits en cas d'obésité sévère. Ils semblent également supérieurs avec les interventions comprenant une dérivation intestinale. De façon relativement inattendue, la chirurgie même avec des interventions complexes comme la DBP, ne semble entraîner chez ces patients qu'une perte de poids minime.

MÉCANISMES D'ACTION DE LA CHIRURGIE SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

Restriction calorique

Par nature, toutes les interventions bariatriques entraînent une intense restriction calorique. Le retentissement majeur de la restriction calorique sur le métabolisme glucidique est bien documenté à court terme chez l'homme (13), mais

aussi à long terme, lorsqu'elle a pu être prolongée durant plusieurs décennies chez le primate (14). La chirurgie et notamment le GBP permet de restreindre les apports caloriques par au moins trois mécanismes synergiques. Le premier, purement mécanique, est lié à la taille de la poche gastrique et/ou de l'anastomose gastro-jéjunale. Comme l'illustre les résultats observés après mise en place d'un AG, la seule restriction anatomique suffit à induire une amélioration significative et durable du métabolisme glucidique (9). Le GBP module également la satiété en favorisant l'induction postprandiale de signaux tels que l'augmentation de peptides anorexigènes comme le PYY (15) et l'oxyntomoduline (16) (frein iléal), ou la néoglucogenèse intestinale (17). Bien que ce point reste plus controversé, le GBP comme la *sleeve gastrectomy* (SG) semblent diminuer aussi le niveau de peptides orexigènes comme la ghréline (18). Le dernier mécanisme qui conduit les patients à restreindre leurs apports caloriques après un GBP est l'éviction sélective de certains aliments pour limiter le *dumping syndrome* post prandial (19).

Sensibilité à l'insuline

L'un des principaux déterminants de l'effet métabolique au long cours de la chirurgie reste la perte pondérale. L'intense perte de poids induite par toutes les interventions s'accompagne mécaniquement d'une diminution majeure de l'insulino-résistance. La restauration rapide de la sensibilité périphérique à l'insuline observée après certaines interventions n'est cependant que partiellement expliquée par la perte pondérale. Elle semble également liée à une plus grande efficacité de l'insuline dans le muscle (20). Une autre caractéristique de la chirurgie est en effet la diminution de l'atteinte hépatique (21), notamment chez les patients diabétiques (9). La régression de la stéatose hépatique après la chirurgie est étroitement corrélée au degré initial d'insulino-résistance (22). Le GBP semble entraîner des bénéfices hépatiques spécifiques, indépendamment de la seule perte de poids.

Sécrétion d'insuline

À la différence des interventions purement restrictives, les interventions comprenant une dérivation intestinale comme le GBP ou la DBP affectent de façon très significative la sécrétion de l'insuline. La restauration spectaculaire de la sécrétion post prandiale de l'insuline après un GBP chez des patients atteints de T2D a été documentée par plusieurs études longitudinales parfaitement concordantes. Cette amélioration inattendue survient précocement après l'intervention (23) et indépendamment de la perte de poids (24). La sécrétion d'insuline après un GBP ne semble cependant que modérément stimulée par le glucose administré par voie intraveineuse et sa stimulation postprandiale est contemporaine d'une élévation largement supra physiologique du GLP-1 (effet incrétine). La cause exacte de cette réponse post prandiale exagérée de GLP-1 reste débattue. Elle pourrait être provoquée par la stimulation directe de cellules L dans l'iléon distal ou déclenchée par des stimuli plus précoces au niveau du

jéjunum et par l'intermédiaire du système nerveux central (25). Le rôle de la modulation d'autres incrétines comme le GIP ou de peptides hyperglycémisants comme le glucagon (26), voire d'autres peptides anti-incrétines encore inconnus et potentiellement diminués par l'exclusion duodénale a été suggéré (27), mais doit encore être démontré chez l'homme.

Masse des cellules beta

L'insuline basale et le rapport proinsuline/insuline diminuent nettement après le GBP et la fonction des cellules beta, estimée par le « homeostatic model assessment » (HOMA), semble croître de façon notable. La réduction drastique de l'hyperglycémie et de la dyslipidémie, deux facteurs hautement toxiques pour les cellules beta, contribuent vraisemblablement aux effets favorables à long terme de toutes les interventions bariatriques (28). Une autre hypothèse pourrait néanmoins expliquer l'apparente rémission du diabète induite par le GBP : la restauration de la masse des cellules beta par prolifération, néoformation et/ou réduction de l'apoptose (29). La survenue de rares mais authentiques cas d'hyperinsulinisme postprandial après GBP, pouvant conduire à des hypoglycémies symptomatiques et invalidantes, est en faveur de cette théorie (30). Le mécanisme de ces hypoglycémies reste cependant débattu (31, 32) et, même si il est bien établi chez le rongeur, le rôle trophique du GLP-1 et de ses analogues sur les cellules beta reste à confirmer chez l'homme (33). En attendant sa démonstration clinique ou dans des modèles plus proches de l'homme, la possible restauration de la masse des cellules beta des patients diabétiques après GBP ne peut être que spéculée d'après les résultats expérimentaux (34, 35).

Autres modifications intestinales

Le GBP induit plusieurs modifications non hormonales de la physiologie intestinale qui pourraient elles aussi contribuer à améliorer le métabolisme glucidique. Les opérations malabsorptives aujourd'hui abandonnées comme la dérivation jéuno-iléale entraînaient classiquement une diminution de l'absorption du glucose (36). La situation semble moins univoque pour le GBP. Une augmentation rapide et transitoire de l'absorption du glucose a été récemment décrite chez l'homme (37). A l'inverse, la dérivation duodéno-jéjunale ne semble pas modifier l'absorption intestinale du glucose chez le rat (27). Une étude récente suggère même une diminution de l'expression intestinale de SGLT1, responsable du transport actif du glucose dans l'intestin, après GBP (38). Ces résultats apparemment contradictoires devront être confortés chez l'homme ou par des modèles expérimentaux plus pertinents. L'accélération de la vidange gastrique induite par la SG semble également contribuer au retentissement favorable de cette intervention sur la glycémie postprandiale (39). Enfin, la chirurgie pourrait aussi moduler le métabolisme énergétique en modifiant le microbiote intestinal et la production par les bactéries endoluminales de lipopolysaccharides pro-inflammatoires

(40), ou encore en altérant le cycle entéro-hépatique des acides biliaires (41).

LIMITES ET PERSPECTIVES DE LA CHIRURGIE MÉTABOLIQUE

Les résultats largement favorables de la chirurgie semblent actuellement plaider en faveur de l'extension de ses indications. La prise en charge du DT2 ne se résume cependant pas à l'équilibre glycémique à court terme et aucune étude prospective n'a encore démontré l'avantage de la chirurgie sur les prises charges classiques pour les critères de jugement cliniques (événements cardio-vasculaires, insuffisance rénale, ophtalmopathie). Par ailleurs, la chirurgie n'est pas toujours efficace. Quelle que soit l'intervention envisagée, la rémission est rare en cas de DT2 ancien ou chez les patients déjà insulino-requérants (8, 9). Un regain partiel du poids est enfin souvent observé avec le temps et la durée de l'effet favorable de la chirurgie sur l'équilibre glycémique n'est pas encore clairement établie. Deux articles récents soulignent ainsi la possible récurrence du DT2 après un GBP, malgré sa rémission initiale et indépendamment de la reprise pondérale (42, 43).

L'autre limite de la chirurgie est liée aux risques qui lui sont associés, à court comme à long terme. Même laparoscopique, toute chirurgie abdominale reste une intervention majeure chez un patient atteint de DT2 et souvent de nombreuses autres co-morbidités. Si la mortalité post-opératoire de l'AG est aujourd'hui inférieure à un pour mille, celle des autres interventions reste, même dans les centres expérimentés, de l'ordre de 0,5 pour cent (44). Le risque global de complications post-opératoires sévères atteint 5 pour cent (44). Chacune des interventions comporte aussi un risque de complications médicales et chirurgicales au long cours non négligeable, et proportionnel à son efficacité. Enfin, malgré son effet globalement favorable sur la survie globale des patients obèses, la chirurgie est associée à un risque accru de décès accidentels (45). Ces risques bien réels expliquent certainement les réticences de la grande majorité des patients et de leurs médecins à envisager la chirurgie. En pratique, la chirurgie n'est encore proposée qu'à une fraction minime des patients diabétiques dont l'IMC maximal atteint 35 kg/m², qui correspondent pourtant aux recommandations actuelles.

Cette prudence légitime vis à vis de la chirurgie ne doit cependant pas faire oublier les carences de la prise en charge actuelle du DT2. Malgré les contraintes des traitements disponibles, notamment lorsqu'ils incluent des médicaments injectables (insuline ou analogues du GLP1), la mortalité globale des patients diabétiques en France reste deux fois supérieure à celle de la population générale (46). L'intensification du traitement médical ne prolonge que de façon marginale l'espérance de vie des patients diabétiques, et certains médicaments, pourtant efficaces sur le plan métabolique, augmentent même le risque de mortalité (47). A l'inverse, deux études cas-contrôles suggèrent que la chirurgie et notamment le GBP pourrait diminuer

très significativement la mortalité des patients diabétiques obèses (45, 48). Ces études ont néanmoins été conduites avant la généralisation de la prise en charge active de l'hypertension et des dyslipidémies dans le DT2 (49) et n'étaient pas randomisées. Plusieurs larges essais prospectifs randomisés vont débiter dans le monde, dont un en France, afin de mieux définir la place de la chirurgie parmi les différentes stratégies thérapeutiques du DT2.

CONCLUSION

Initialement proposée pour traiter l'obésité, la chirurgie bariatrique induit d'indéniables bénéfices sur le métabolisme glucidique, voire une authentique rémission du DT2 chez de nombreux patients. Chaque intervention

s'accompagne néanmoins de risques spécifiques non négligeables. Dans tous les cas et notamment chez les patients diabétiques, une évaluation préopératoire multidisciplinaire et un suivi attentif, la vie durant, restent indispensables. Formidable modèle expérimental, la chirurgie bariatrique permettra aussi d'ouvrir de nouvelles pistes pour la compréhension chez l'homme du DT2. Des liens encore récemment insoupçonnés entre l'intestin et le métabolisme glucidique se dessinent déjà, et déboucheront vraisemblablement sur la description de nouvelles interventions (50) voire de nouvelles approches endoluminales et moins invasives (51). En conclusion, on peut raisonnablement prédire que la chirurgie et plus largement les traitements interventionnels, prendront une part croissante dans la prise en charge du DT2.

RÉFÉRENCES

- (1) Couzin J. Medicine. Bypassing medicine to treat diabetes. *Science* 2008;320:438-40.
- (2) Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD Swanson MS. The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg* 1987; 206:316-23.
- (3) Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009; 32:2133-5.
- (4) Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122:248-56 e5.
- (5) Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6:707-13.
- (6) Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:316-23.
- (7) Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, Karlsen TI, Hager H, Jenssen T, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:735-45.
- (8) Kim S Richards WO. Long-term follow-up of the metabolic profiles in obese patients with type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2010; 251:1049-55.
- (9) Caiazzo R, Arnalsteen L, Pigeyre M, Dezfoulian G, Verkindt H, Kirkby-Bott J, et al. Long-term metabolic outcome and quality of life after laparoscopic adjustable gastric banding in obese patients with type 2 diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Br J Surg* 2010; 97:884-91.
- (10) Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, Peeters A, Bulfone L, Maglianno DJ O'Brien PE. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. *Diabetes Care* 2009; 32:567-74.
- (11) Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn HS, Barker LE Couper S. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1933-9.
- (12) Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m2: an integrative review of early studies. *Obes Surg* 2010; 20:776-90.
- (13) Willi SM, Martin K, Datko FM Brant BP. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet. *Diabetes Care* 2004; 27:348-53.
- (14) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009; 325:201-4.
- (15) Olivan B, Teixeira J, Bose M, Bawa B, Chang T, Summe H, et al. Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *Ann Surg* 2009; 249:948-53.
- (16) Laferrere B, Swerdlow N, Bawa B, Arias S, Bose M, Olivan B, et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4072-6.
- (17) Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 2008; 8:201-11.
- (18) Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009; 150:2518-25.
- (19) Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:583-90.
- (20) Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4656-63.
- (21) Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137:532-40.
- (22) Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;130:1617-24.

- (23) Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1709-16.
- (24) Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2479-85.
- (25) Burcelin R, Serino M, Cabou C. A role for the gut-to-brain GLP-1-dependent axis in the control of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9:744-52.
- (26) Bose M, Teixeira J, Olivan B, Bawa B, Arias S, Machineni S, et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes* 2010; 2:47-55.
- (27) Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244:741-9.
- (28) Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, et al. beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes* 2004;53 Suppl 3:S26-33.
- (29) Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol* 2009; 22:239-45.
- (30) Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353:249-54.
- (31) Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care* 2006; 29:1554-9.
- (32) Hanaire H, Dubet A, Chauveau ME, Anduze Y, Fernandes M, Melki V, Ritz P. Usefulness of continuous glucose monitoring for the diagnosis of hypoglycemia after a gastric bypass in a patient previously treated for type 2 diabetes. *Obes Surg* 2010; 20:126-9.
- (33) Parnaud G, Bosco D, Berney T, Pattou F, Kerr-Conte J, Donath MY, et al. Proliferation of sorted human and rat beta cells. *Diabetologia* 2008; 51:91-100.
- (34) Li Z, Zhang HY, Lv LX, Li DF, Dai JX, Sha O, et al. Roux-en-Y gastric bypass promotes expression of PDX-1 and regeneration of beta-cells in Goto-Kakizaki rats. *World J Gastroenterol* 2010;16:2244-51.
- (35) Gatmaitan P, Huang H, Talarico J, Moustarah F, Kashyap S, Kirwan JP, et al. Pancreatic islet isolation after gastric bypass in a rat model: technique and initial results for a promising research tool. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6:532-7.
- (36) Barry RE, Barisch J, Bray GA, Sperling MA, Morin RJ, Benfield J. Intestinal adaptation after jejunoileal bypass in man. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:32-42.
- (37) Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity* (Silver Spring) 2008;16:298-305.
- (38) Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G950-7.
- (39) Shah S, Shah P, Todkar J, Gagner M, Sonar S, Solav S. Prospective controlled study of effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on small bowel transit time and gastric emptying half-time in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:152-7.
- (40) Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59:3049-57.
- (41) Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity* (Silver Spring) 2009;17:1671-7.
- (42) Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:254-9.
- (43) DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schroppe B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:249-53.
- (44) Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009; 361:445-54.
- (45) Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosmond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357:753-61.
- (46) The ENTRED studies : epidemiological tools to better understand and evaluate diabetes. *Bull Epidémiol hebdomadaire* 2009;42-43:450-72.
- (47) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- (48) MacDonald KG, Jr., Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:213-20; discussion 20.
- (49) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91.
- (50) De Paula AL, Stival AR, Macedo A, Ribamar J, Mancini M, Halpern A, et al. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21-34 kg/m(2). *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:296-304.
- (51) Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Jansen IM, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg* 2010;251:236-43.

Correspondance

Pr. FRANÇOIS PATTOU

CHRU de Lille
Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne
INSERM U859, Biothérapies du diabète
Univ Lille Nord de France
Lille, 59000, France
E-mail : fpattou@univ-lille2.fr

Lantus SoloStar 100 U/ml, solution injectable en stylo prérempli (SoloStar®)

Lantus 100 U/ml, solution injectable en cartouche

Composition : insuline glargine 100 U/ml. **Formes pharmaceutiques** : solution injectable en stylo prérempli (SoloStar®) ou en cartouche. Solution limpide, incolore. **Indication** : diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. **Posologie et mode d'administration** : Lantus contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline à durée d'action prolongée. Lantus doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. Le schéma posologique de Lantus (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Lantus peut également être associé à des antidiabétiques oraux. *Sujet âgé (≥ 65 ans) : chez*

les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. **Insuffisance rénale** : chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline. **Insuffisance hépatique** : chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. **Population pédiatrique** : la sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans. Lantus n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans. Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Lantus, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline et/ou d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologie des antidiabétiques oraux associés). Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie nocturne ou de début de journée, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne de Lantus doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20-30% durant les premières semaines de traitement. Durant les premières semaines cette réduction doit, au moins en partie, être compensée par une augmentation de l'insuline couvrant les repas, après cette période le traitement devra être ajusté individuellement. Comme avec d'autres analogues de l'insuline, les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Lantus. Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Quand l'équilibre métabolique s'améliore, augmentant la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un

ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie. **Mode d'administration** : par voie sous-cutanée. Lantus ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Lantus dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère. On n'a pas observé de différences cliniques notables sur le plan des taux sériques d'insuline et de glucose, suivant que Lantus est administré

Lantus® SoloSTAR (5 x 3 mL) = € 59,78
Lantus® cartouches (5 x 3 mL) = € 59,78


insuline glargine
24H DE CONTRÔLE EN 1 SEULE INJECTION.

DEPUIS
100
ANS
VOTRE INSULINE BASALE DE CONFIANCE

LA SEULE INSULINE BASALE
AVEC UN PROFIL DE SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE
À LONG TERME PUBLIÉ ET ENREGISTRÉ⁽¹⁻⁴⁾

LA PLUS PRESCRITE
DES INSULINES BASALES DE BELGIQUE⁽⁵⁾

PLUS DE 60.000 PATIENTS
TRAITÉS CHAQUE JOUR EN BELGIQUE AVEC LANTUS⁽⁵⁾

(1) Résumé des caractéristiques du produit Lantus® (Insuline glargine) - (2) Riddle MC et al., Diabetes Care 2003; Vol. 26:3080-3086 - (3) Fritsche A et al., Annals of Internal Medicine 2003;138:952-959 - (4) Gerstein HC et al., ORIGIN Trial, New England Journal of Medicine 2012;367:319-328 - (5) IMS Belgium, MAT-September 2014

SANOFI DIABÈTE 

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 : œdème. **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. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/00/134/030-037 (SoloStar®), EU/1/00/134/005-007 (cartouche). **Date de mise à jour du texte** : B/GLA.14.09.01

dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre. Il ne faut ni mélanger Lantus à une autre insuline, ni la diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation. 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 essais cliniques sont listés ci-dessous, classés par système organe et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (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). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

LES MÉDICAMENTS HYPOGLYCÉMIANTS DU DIABÈTE DE TYPE 2 ONT-ILS DES EFFETS COLLATÉRAUX CARDIOVASCULAIRES ?

ÉTAT DES LIEUX EN MARS 2015

M. Buysschaert, J.-L. Medina (1)

Do hypoglycemic treatments show collateral cardiovascular effects? The state of the art as of March 2015?

Given the clinical context of Type 2 diabetes with increased risk of cardiovascular complications, it is essential to evaluate the potential associated cardiovascular side-effects (be they positive or negative) of antihyperglycemic treatments. New therapeutic agents for Type 2 diabetes should at least demonstrate cardiovascular neutrality (meaning non-inferiority) versus comparators, or even better, added value.

This paper sought to review the cardiovascular effects of treatments currently administered to Type 2 diabetic patients, including metformin, sulfonylureas, glitazones, incretinomimetics (GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors), as well as gliflozins. To date, most studies seem to suggest that these drugs are associated with cardiovascular safety, despite contradictory data as regards several therapeutic agents. Long-term, well-designed cardiovascular studies should be performed to confirm the current assumptions about cardiovascular safety of these drugs.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, cardiovascular safety, heart failure, metformin, sulfonylureas, glitazones, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, gliflozin

Sachant le contexte morbide du diabète de type 2, son traitement hypoglycémiant doit aujourd'hui démontrer, au-delà de son efficacité glycémique, une neutralité (non infériorité) ou mieux, si possible, un bénéfice cardiovasculaire par rapport aux comparateurs.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux cardiovasculaire des différents traitements prescrits aux patients diabétiques de type 2. Nous discutons successivement de la metformine, des sulfamides hypoglycémiant, des glitazones, des incrétinomimétiques (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) et enfin, des gliflozines. Globalement, les différentes études expérimentales et humaines suggèrent que les médicaments aujourd'hui disponibles en Belgique sont caractérisés par une sécurité cardiovasculaire, même s'il y a des nuances pour certaines classes. Les études cardiovasculaires à long terme devront confirmer (ou infirmer) ces observations.

INTRODUCTION

La prévention des complications chroniques du diabète sucré passe par la maîtrise glycémique. Il y a consensus médico-scientifique sur ce fait. Le constat sous-tend d'ailleurs les exigences de contrôle glycémique, en termes d'hémoglobine glycatée (6.5 - 7.0% ; en règle générale), des sociétés savantes en Europe et aux Etats-Unis (1).

Les cliniciens disposent en 2015 d'une palette de médicaments antihyperglycémiant, qui, bien utilisés, leur permet de tendre vers ces objectifs (1). Leur utilisation rationnelle – personnalisée – repose sur les recommandations de printemps publiées en 2012 par les Associations Européenne et Américaine (EASD, ADA) du diabète (2). En résumé, dans cet algorithme, la metformine occupe « la première ligne » après l'approche hygiéno-diététique. En « seconde ligne », on retrouve, après échec du biguanide en monothérapie, une bithérapie « à plusieurs visages », en d'autres termes, l'association à la metformine, soit (a) d'un sulfamidé hypoglycémiant, (b) d'une glitazone, (c) d'un analogue du GLP-1, (d) d'un DPP4-inhibiteur ou éventuellement (e) d'une insuline basale. Les gliflozines sont aujourd'hui une nouvelle alternative. La « troisième ligne » est constituée par l'administration d'une trithérapie « à géométrie variable » (1, 3). Elle précède la prescription d'une insulinothérapie plus ou moins complexe.

Certains de ces médicaments, au-delà de leur efficacité glycémique, se caractérisent par des effets collatéraux, en particulier cardiovasculaires, positifs ou négatifs, éventuellement non-glucodépendants. Le but de cet article est, d'une part, de les analyser (à l'exception de ceux de l'insuline) à la lumière des données

scientifiques récentes et, d'autre part, d'intégrer ces effets (bénéfiques ou délétères) dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2.

LA METFORMINE

La metformine est le médicament à privilégier dès le diagnostic de diabète (en l'absence de contre-indications) (2). Ce choix, rationnel, est dicté par son effet principal de blocage de la production hépatique de glucose, via une stimulation de l'AMPK. La metformine, en 2015, c'est aussi la mise en évidence d'effets « anti-cancer » éventuels (4).

C'est l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) qui a démontré, dans une cohorte de 342 patients diabétiques de type 2 obèses, un bénéfice cardiovasculaire à dix ans de la metformine en termes de morbi-mortalité par rapport à un traitement par sulfonyles ou insulines (5). Ce résultat collatéral positif a été consolidé à plus long terme (6). D'autres travaux ont étayé un intérêt de la metformine dans certaines pathologies cardiovasculaires, comme la décompensation cardiaque (7). Une méta-analyse récente ne retrouve cependant pas ce bénéfice : ses conclusions sont ambivalentes puisque les auteurs ne peuvent exclure une réduction de 33% ou une augmentation de 64% de la mortalité cardiovasculaire dans une revue de treize études regroupant 13 000 malades ! (8). Quoi qu'il en soit, la première place de la metformine dans la stratégie de traitement du diabète de type 2, y compris pour raisons cardiovasculaires, paraît, à l'heure d'aujourd'hui, justifiée.

LES GLITAZONES

Les glitazones agissent comme agonistes des récepteurs PPAR- γ avec, en aval, un remarquable effet insulino-sensibilisant. Plusieurs études ont montré une efficacité intéressante de ces médicaments sur le plan glycémique (9). Une méta-analyse de Nissen *et al.* en 2007 indiquait cependant une augmentation de morbidité et de mortalité cardiovasculaire sous rosiglitazone par rapport aux comparateurs (10). Ceci a amené, en Europe, la mise à l'écart de ce médicament malgré son intérêt antihyperglycémiant indiscuté. Il est intéressant de mentionner qu'en 2013, aux USA, la *Food and Drug Administration* (FDA) vient de remettre en question cette décision « négative »... Quoi qu'il en soit, en Belgique, à ce stade, le clinicien ne dispose plus que de la pioglitazone (Actos®). « Paradoxalement » (sans doute lié à des effets spécifiques sur le profil lipidique), des observations collatérales cardiovasculaires intéressantes ont été rapportées en 2005 sous pioglitazone chez des patients en prévention secondaire dans l'étude PROactive (11) et par Nissen *et al.* en 2008 vs. le glimépiride, dans la progression de l'athéromatose coronarienne (12). Cela étant, la prescription des glitazones doit tenir compte des contre-indications conventionnelles reconnues, dont la décompensation cardiaque.

LES SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS (ET GLINIDES)

Les sulfamidés hypoglycémiantes sont une des classes de médicaments antihyperglycémiantes pour lesquels les cliniciens ont le plus de recul et d'expérience sur le terrain. Ils agissent en stimulant la libération d'insuline résiduelle via une fixation aux récepteurs membranaires SUR des cellules B, avec comme conséquence une fermeture des canaux potassiques, une dépolarisation membranaire et un influx de calcium (1). Leur efficacité glycémique, avec ses dividendes, est largement démontrée : l'UKPDS a en effet mis en relief en 1998 une réduction significative des lésions de microangiopathie dans un groupe de diabétiques de type 2 traités par sulfonyles dans lequel le contrôle glycémique était amélioré vs. un groupe conventionnel traité par mesures hygiéno-diététiques (HbA_{1c} : 7.0 vs. 7.9%) (13). D'autres études plus récentes comme ADVANCE ont consolidé ce type de résultats (14). En termes d'effets secondaires, toutes les études montrent une augmentation (logique) du risque d'hypoglycémie. Un gain pondéral est rapporté dans une majorité de publications.

S'agissant d'effets collatéraux cardiovasculaires, les données de la littérature sont relativement ambivalentes. Certains auteurs mentionnent de fait sous sulfamidés une augmentation du risque cardiovasculaire par rapport à la metformine (15-17). C'est cependant principalement le cas pour les anciens sulfamidés (tolbutamide, glibenclamide), avec des données globalement plus rassurantes pour les médicaments de dernière génération comme le gliclazide ou comme pour le repaglinide (18). Dans cet esprit, il est intéressant de mentionner que c'est pour le glibenclamide (et non pour le gliclazide et le glimépiride) qu'un effet délétère sur le phénomène de préconditionnement ischémique (favorisé par la présence de récepteurs SUR sur les cardiomyocytes) a été décrit (19). D'un autre côté, il n'a été constaté aucune « péjoration » cardiovasculaire dans plusieurs études (20) ou essais interventionnels récents, en particulier l'UKPDS où une réduction de risque cardiovasculaire dans le groupe intensif (sulfamidés, insulines) a même été notée à vingt ans de suivi (6). Dans l'étude ADVANCE, sous Unidiamicron®, le risque cardiovasculaire était diminué de 6% mais de manière non significative ($p=0.32$) et identique dans le post-trial (ADVANCE-ON) à celui observé dans le bras conventionnel (14,21). Bref, à ce stade, s'il n'y a pas d'effet cardio-protecteur reconnu, un effet collatéral négatif éventuel des sulfamidés hypoglycémiantes sur le plan cardiovasculaire, en particulier des médicaments de nouvelle génération, reste une observation très contradictoire.

LES ANALOGUES DU GLP-1 ET LES INHIBITEURS DE LA DPP-4

Les incrétinomimétiques (DPP-4 inhibiteurs ou gliptines et analogues du GLP-1) agissent de manière glucodépendante sur la stimulation d'insuline par les cellules β via une augmentation de (ou des effets du) glucagon-like peptide-1

(GLP-1), une hormone intestinale libérée par les cellules L en présence d'aliments. Le GLP-1 inhibe également la libération du glucagon, ralentit la vitesse de vidange gastrique et freine l'appétit (1). La palette des caractéristiques (en particulier l'absence d'hypoglycémies et la neutralité pondérale) ainsi que les indications et effets secondaires éventuels, ont fait l'objet d'une revue dans un numéro récent de *Louvain Médical* par Buyschaert *et al.* (3). Les effets collatéraux cardiovasculaires de ces médicaments, à ce stade de nos connaissances, semblent plutôt positifs et prometteurs. Ils sont sous-tendus par des résultats préliminaires montrant une action favorable (directe et/ou indirecte) du GLP-1 sur le cœur via, entre autres, la présence de récepteurs au GLP-1 à localisation atriale. Le GLP-1 pourrait également agir favorablement via ses propriétés anti-inflammatoires ou par un phénomène de vasodilatation (22). Plusieurs publications cliniques et expérimentales récentes font état d'une amélioration de la fonction cardiaque sous GLP-1 ainsi que d'un certain bénéfice coronaire. Nous avons revu récemment l'ensemble des résultats disponibles (23).

En ce qui concerne les agonistes du récepteur GLP-1 (GLP-1 Ra) (exenatide : Byetta[®], liraglutide : Victoza[®], lixisenatide : Lyxumia[®], exenatide retard : Bydureon[®]), ils amènent, à côté d'une amélioration du contrôle glycémique, une perte pondérale et une réduction de la tension artérielle, en particulier systolique, ainsi qu'une amélioration du profil lipidique. Nous avons retrouvé cette réduction des facteurs de risque cardiovasculaire dans nos études de patients diabétiques de type 2 obèses traités par Byetta[®] (24), Victoza[®] (25,26) ou Byduréon[®] (27,28). Ces résultats sont en phase avec une méta-analyse récente de Monami *et al.*, montrant une diminution (non significative) du risque d'événements cardiovasculaires sous GLP-1 Ra (29). Il faut cependant noter que plusieurs auteurs font état d'une augmentation de fréquence cardiaque (2 à 5 battements/min), en particulier pour les GLP-1 Ra à longue durée d'action, sans qu'il n'y ait cependant d'autres anomalies électrocardiographiques (30). Ce sont donc les études à long terme, à design cardiovasculaire, qui devront confirmer cette sécurité cardiovasculaire.

En ce qui concerne les DPP-4 inhibiteurs ((DPP-4i), les résultats des premières études expérimentales et humaines ont suggéré que ces médicaments pourraient amener, chez les diabétiques de type 2, un certain degré de « cardioprotection », indépendamment de leur action sur la glycémie. Les bénéfices potentiels se déclinent essentiellement en termes de récupération d'une nécrose myocardique et/ou de (dys)fonction cardiaque (23). À titre d'exemple, chez des rats normoglycémiques, l'administration de linagliptine réduit la surface infarctée dans le décours d'une ischémie aiguë (31). Chez l'homme, la sitagliptine, par rapport à un placebo, améliore la réponse ventriculaire à un stress induit par la dobutamine (32). Cet effet de cardioprotection a également été suggéré par les résultats de plusieurs méta-analyses dont celle de Iqbal *et al.* (33), Patil *et al.* (34), et Monami *et al.* (35). En 2013, deux essais randomisés et contrôlés, à design cardiovasculaire, ont confirmé la sécurité de la saxagliptine (SAVOR-TIMI 53) et de l'alogliptine (EXAMINE).

Dans SAVOR, incluant des diabétiques à haut risque cardiovasculaire, le nombre d'événements relevant de l'objectif primaire était identique sous saxagliptine (7.3%) et placebo (7.2%) (36). Après deux ans de suivi, de la même manière, dans EXAMINE, au sein d'une cohorte incluant des diabétiques 15 à 90 jours après un infarctus, l'ajout d'alogliptine ou d'un placebo au traitement habituel n'a amené aucune différence en termes d'événements cardiovasculaires au cours d'un suivi de 40 mois (37). Il a été fait mention, en particulier dans SAVOR, d'une augmentation significative du risque d'hospitalisations pour décompensation cardiaque sous saxagliptine, en particulier au cours des six premiers mois de traitement (38). Dans une méta-analyse de 2014, il existe, de fait, une majoration de 20% de ce risque sous DPP-4 i vs. les comparateurs, mais elle est gommée dès lors que sont exclues SAVOR et EXAMINE (39). Les mécanismes étiopathogéniques rendant compte de cette observation restent imprécis. Les principaux facteurs de risque sont une histoire personnelle d'insuffisance cardiaque, un taux élevé de pro BNP (*Brain natriuretic Peptide*), une néphropathie et des antécédents d'hypoglycémies sévères (23,38). À ce stade, de nos connaissances, il faut rester prudent dans l'interprétation de ces données, d'autant plus que quelques publications récentes, dont celle de Yu *et al.* (40) et McMurray *et al.* (41) (dans l'étude VIVID, pour *Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes Trial*) ne retrouvent pas ce risque, qui pourrait donc encore être le fait du hasard statistique. Les études, à long terme, comme TECOS (42) ou CAROLINA (43) devront préciser ce point pour encore mieux baliser la place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

LES INHIBITEURS DES CO-TRANSPORTEURS SGLT2 (GLIFLOZINES)

La sécurité cardiovasculaire de ces médicaments nouveaux émerge des premières études à court et moyen terme. Ceci est logique au vu de leurs effets sur les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels, avec amélioration du contrôle glycémique, perte pondérale et réduction d'hypertension artérielle, surtout systolique (44). Les conséquences d'une modification du profil lipidique (avec une légère augmentation du LDL-cholestérol, couplée cependant à une augmentation du HDL-cholestérol) et à une réduction des triglycérides devront être évaluées dans les études à plus long terme actuellement en cours (45).

CONCLUSION

Nous disposons aujourd'hui dans le traitement du diabète de type 2 d'un ensemble de médicaments efficaces. Les effets collatéraux cardiovasculaires de chacun d'eux – dont certains restent à confirmer – sont à intégrer dans la réflexion de prise en charge globale du patient, en particulier en cas de macroangiopathie. Cette approche se situe dans le cadre de la « personnalisation » du traitement aujourd'hui validée par les sociétés savantes de diabétologie.

RÉFÉRENCES

1. Buysschaert M : *Diabétologie Clinique*, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach : position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35 (6): 1364-79.
3. Buysschaert M, Preumont V. Faut-il se fier aux nouvelles thérapeutiques ? Le diabète. *Louvain Med* 2013 ; 132 (5): 200-203.
4. Buysschaert M, Buysschaert B, Preumont V. *Diabète, cancer et metformine : un modèle de relation triangulaire*. 33^e Journées GUERITEE 2013, Paris. In Press.
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). *Lancet* 1998; 352: 853-857.
6. Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
7. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, *et al.* Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2546-53.
8. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant Th, Kellou N, Cucherat M, Boisset JP, *et al.* Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9 (4): e1001204.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP *et al.*, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355 (23): 2427-43.
10. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, *et al.*, PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized control trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nestor R, Kupfer S, Perez A *et al.*, PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561-1573.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.
14. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
15. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? *Diabetes Care* 2008; 31 (8): 1672-1678.
16. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson Ch, Ahlehoff O, Charlott M, Schramm TK *et al.* Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovascul Diabetol* 2010; 9: 54.
17. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A *et al.* The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009; 46 (2): 145-54.
18. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, *et al.* Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-1908.
19. Riddle MC. Editorial: Sulfonylureas differ in effects on ischemic preconditioning – Is it time to retire glyburide? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (2): 528-530.
20. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y *et al.* Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (11): 4993-5002.
21. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y *et al.*; for the ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(15):1392-406.
22. Ban K, Noyan-Ashraf H, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor dependent and independent pathways. *Circulation* 2008; 117: 2340-2350.
23. Buysschaert M, Amoussou-Guenou D, Yonogo D, Djrolo F. Effets cardiovasculaires des incrétonomimétiques. Le point en 2015. *Med Mal Metab Mars* 2015. In Press.
24. Buysschaert M, Preumont V, Oriot P, Paris I, Ponchon M, Scarnière D *et al.*, 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.
25. Buysschaert M, Preumont V. Liraglutide (Victoza®) : place d'un nouvel analogue du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2010 ; 129 : 296-301
26. 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. Submitted.

27. Buysschaert M. Actualités dans le traitement du diabète de type 2: place du Bydureon®, un analogue retard du GLP-1. *Louvain Med* 2014 ; 133 (4): 183-187.
28. Preumont V, Paris I, Brichard S, Buysschaert M. Effets du Bydureon® sur le contrôle glycémique et le poids. Résultats préliminaires. *Diabet Metab*. Abstract SFD 2015.
29. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk : a metanalysis of randomised clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; Jul 6. doi: 10.1111/dom.12175.
30. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 728-742.
31. Hocher B, Sharkovska Y, Mark M, Klein T, Pfab T. The novel DPP-4 inhibitors linagliptin and BI 14361 reduce infarct size after myocardial ischemia/reperfusion in rats. *Int J Cardiol* 2013; 167 (1): 87-93.
32. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3 (2): 195-201.
33. Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovascul Diabetol* 2014; 13:33.
34. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012; 110 (6): 826-33.
35. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 57-64.
36. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1317-26.
37. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergental RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327-35.
38. Scirica B, Braunwald E, Raz I et al, Heart failure, Saxagliptin and diabetes mellitus : observations from the Savor-Timi 53 randomized trial. *Circulation* 2014; CIRCULATION AHA 114.010389 [Epub ahead of print].
39. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovascul Dis* 2014; 24: 689-697.
40. Yu OH, Filion KB, Azoulay L, Patenaude V, Majdan A, Suissa S. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care* 2014; pii: DC_141459 [Epub ahead of print].
41. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Kozlovski P, Jhund P, Lewsey JD et al. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes Trial (VIVID). *European Security of Cardiology*. Heart Failure Congress 2013.
42. Green J, Bethel A, Paul S, Ring A, Kaufman K, Shapiro D et al. Rationale, design and organization of a randomized controlled Trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptine (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am J Heart* 2013; 166: 983-989.
43. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10 (4): 289-301.
44. Buysschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT2 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2014 ; 133 (10) : 686-691.
45. Vasilakou D, Karagianis T, Athanasiadou E et al. Sodium-Glucose Cotransporter inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013 ;(159) 262-274.

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Faculty of Medicine, Oporto Medical School, University of Oporto And Portuguese Diabetes Association, Portugal

Correspondance

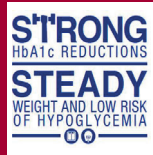
Pr. ém. M. BUYSSCHAERT
 Université catholique de Louvain
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Avenue Hippocrate 54/UCL 5474
 B-1200 Bruxelles

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.
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 (PPAR) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
4.2 Posologie et mode d'administration Posologie. La posologie du traitement antihyperglycémiant par Janumet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.
Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle de Janumet 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

temiques: 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), - investigations: baisse de la glycémie (peu fréquent). *Sitagliptine + metformine et sulfamide hypoglycémiant (moment de l'analyse: semaine 24):* - **affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*, † (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie* (très fréquent), - **affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - **affections gastro-intestinales:** constipation (fréquent), vomissements (fréquent indéterminée), 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), vasculite 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). *Sitagliptine + metformine et agoniste des récepteurs PPAR (pioglitazone) (moment de l'analyse: semaine 26):* - **affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*, † (Fréquence indéterminée), - **troubles du métabolisme et de la nutrition:** hypoglycémie* (fréquent), - **affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - **affections gastro-intestinales:** vomissements (Fréquence indéterminée)*, pancréatite aiguë*, † (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale*, † (Fréquence indéterminée), - **affections de la peau et des tissus sous-cutanés:** angio-oedème*, † (Fréquence indéterminée), éruption cutanée*, † (Fréquence indéterminée), urticaire*, † (Fréquence indéterminée), vasculite 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. **Autres informations sur chacune des substances actives de l'association fixe Sitagliptine** Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, versus placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements. Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle). Dans l'ensemble des études cliniques, une légère augmentation du nombre de globules blancs (différence d'environ 200 globules blancs/microlitre versus placebo ; valeur moyenne de départ d'environ 6 600 globules blancs/microlitre) a été observée, en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles. Cette observation a été constatée dans la plupart des études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente.

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'HYPOGLYCEMIE^{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 HbA1c 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.

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

Janumet
 (sitagliptine/metformine, MSD)

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 de Janumet 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 PPAR aux doses maximales tolérées La posologie de Janumet 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 de Janumet 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 doses de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine. Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique. **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'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Mode d'administration Janumet doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.
4.3 Contre-indications Janumet est contre-indiqué chez les patients avec : - hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8) ; - acidocétose diabétique, précoma diabétique ; - insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubrique 4.4) ; - affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : 1. déshydratation, 2. infection grave, 3. choc, 4. administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4) ; - maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que : 1. insuffisance cardiaque ou respiratoire, 2. infarctus du myocarde récent, 3. choc ; - insuffisance hépatique ; - intoxication éthylique aiguë, alcoolisme ; - allaitement.
4.8 Effets indésirables **Résumé du profil de sécurité** Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Janumet comprimés, mais la bioéquivalence de Janumet avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %). **Sitagliptine et metformine** Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau Les effets indésirables sont répertoriés ciaprès 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 versus placebo et depuis la commercialisation. Sitagliptine + metformine (moment de l'analyse: semaine 24):** - **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), vasculite cutanée*, † (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*, † (Fréquence indéterminée), - **affections musculo-squelettiques et sys-**



études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente. **Metformine** Le tableau 2 présente les effets indésirables par classe d'organe et fréquence. 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. Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir des données des études cliniques et de la pharmacovigilance: - **troubles du métabolisme et de la nutrition:** acidose lactique (très rare), carence en vitamine B12 (très rare), - **affections du système nerveux:** goût métallique (fréquent), - **affections gastro-intestinales:** symptômes gastro-intestinaux (très fréquent), - **affections hépatobiliaires:** troubles de la fonction hépatique, hépatite (très rare), - **affections de la peau et du tissu sous-cutané:** urticaire, érythème, prurit (très rare). a Le traitement au long cours par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégalo-blastique par exemple). b Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Janumet 50/850 mg EU/1/08/455/001 EU/1/08/455/002 EU/1/08/455/003 EU/1/08/455/004 EU/1/08/455/005 EU/1/08/455/006 EU/1/08/455/007 EU/1/08/455/015 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/DE 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** DE 05/2014 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. 07/2014 DIAB-1126358-0000

LES GLUCORÉTIQUES INHIBANT LE SGLT DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : QUEL RAPPORT COÛTS-BÉNÉFICES ?

M.P. Hermans

Glucoretic drugs from the gliflozines family are oral inhibitors of renal sodium-glucose transport (SGLT2 carrier). They decrease blood glucose by lowering the glucosuric threshold, thereby increasing glucosuria. They exert their metabolic effects independent of insulin. SGLT2 inhibitors also lower body weight and blood pressure.

KEY WORDS

Glucoretic drugs, gliflozines, SGLT2, glucosuria, type 2 diabetes

Les glucorétiques de la classe des gliflozines sont des inhibiteurs oraux du transport sodium-glucose au niveau rénal (transporteur SGLT2). Ils diminuent la glycémie par abaissement du seuil glucosurique, en augmentant la glucosurie. Ils exercent leurs effets métaboliques indépendamment de l'insuline. Les inhibiteurs SGLT2 abaissent également le poids et la pression artérielle.

REIN ET HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

Le rein exerce un rôle important dans l'homéostasie glucidique, tant chez les sujets normaux que chez les patients diabétiques. Le tissu rénal est en effet un producteur et un utilisateur de glucose, en plus de sa fonction physiologique de réabsorption du glucose filtré au niveau glomérulaire. La production rénale de glucose (gluconéogenèse) a lieu principalement au niveau du cortex rénal (tubules proximaux), et représente une partie significative de la production endogène du glucose en conditions de jeûne. Cette gluconéogenèse d'organe est accrue en cas de diabète de type 2 (DT2), de manière analogue à la gluconéogenèse hépatique.

L'utilisation rénale du glucose a lieu essentiellement dans la zone médullaire, le rein étant, comme le cerveau, un organe consommateur obligé du glucose pour assurer ses besoins énergétiques. Tant que le seuil rénal de glucosurie n'est pas dépassé (180-200 mg.dL⁻¹), le glucose plasmatique filtré (de l'ordre de 180-250 g.jour⁻¹) au niveau glomérulaire est intégralement réabsorbé au niveau tubulaire, la capacité maximale de transport rénal du glucose d'un sujet avec un seuil rénal de glucosurie normal étant de l'ordre de 500 g.jour⁻¹. Une fois le seuil rénal de glucosurie franchi, une partie du glucose filtré est excrété, après dépassement de la capacité tubulaire maximale de réabsorption du glucose.

LES TRANSPORTEURS DE GLUCOSE SODIUM-DÉPENDANTS

La réabsorption du glucose filtré au niveau glomérulaire s'effectue *via* deux co-transporteurs spécifiques du glucose sodium-dépendants (SGLT), situés au niveau de la partie luminale des cellules tubulaires proximales, respectivement le SGLT2 (responsable de $\pm 90\%$ de la réabsorption du glucose) et le SGLT1 (impliqué dans $\pm 10\%$ de la réabsorption du glucose). Le glucose réabsorbé quitte ensuite les cellules tubulaires proximales pour l'espace interstitiel périrubulaire *via* un transporteur spécifique de glucose (GLUT2). La pompe Na⁺/K⁺ ATPase assure le maintien des gradients ioniques responsables de l'entrée du glucose, couplée aux mouvements du sodium.

Les six SGLT actuellement identifiés font partie d'un groupe de transporteurs ou de détecteurs du glucose appelé SLC5 (*human solute carrier family 5*). Les substrats naturels ou la finalité de ces molécules sont : le glucose et le galactose (SGLT1) ; le glucose (SGLT2) ; la détection du glucose (SGLT3) ; le mannose et le

glucose (SGLT4) ; le fructose, le mannose, le glucose et le galactose (SGLT5) ; et le chiro-inositol (SGLT6). Le SGLT1, exprimé au niveau rénal (partie distale du tubule proximal) et intestinal (entérocytes) a une haute affinité pour le glucose mais une faible capacité de transport pour ce dernier. Le SGLT2, par contre, quasi exclusivement exprimé au niveau rénal (partie proximale du tubule proximal), est spécifique du glucose, et a une affinité basse pour ce dernier mais une haute capacité de transport.

L'insuline et l'hyperinsulinémie stimulent l'expression du SGLT2, et il existe une surexpression tubulaire anormale et inappropriée du SGLT2 dans le DT2, responsable d'une hyper-réabsorption du glucose filtré et d'une élévation du seuil physiologique de la glucosurie. Cette dernière contribue à pérenniser une composante substantielle de l'hyperglycémie chronique dans le DT2, même chez des patients en hyperfiltration glomérulaire secondaire à un mauvais contrôle glycémique, chez lesquels l'accroissement hémodynamique de la charge en glucose filtré est souvent compensé par un relèvement inapproprié du seuil glucosurique, à même d'aggraver une éventuelle glucotoxicité pour les cellules tubulaires proximales. Par contre, l'hyperglycémie chronique diminue l'expression de SGLT1 au niveau distal tubulaire proximal.

Il est dès lors apparu logique d'envisager l'inhibition de la réabsorption du glucose au niveau des SGLT2 en tant qu'approche potentielle novatrice de régularisation de l'hyperglycémie du patient avec DT2, via un abaissement pharmacologique du seuil glucosurique, visant à normaliser ce dernier. Dès 1835, la phlorizine, un polyphénol naturellement présent dans certains arbres fruitiers, a été isolée à partir de l'écorce du pommier. Un effet promoteur sur la glucosurie a été établi par la suite, mais son utilisation médicale n'a pu être envisagée en raison de sa toxicité et d'un manque de sélectivité pour SGLT2.

Il est intéressant à ce propos de noter que les sujets atteints de *glucosurie familiale rénale* (FRG), une maladie génétique rare secondaire à une anomalie autosomale récessive du gène *SLC5A2* codant pour le SGLT2, présentent une hyperexcrétion urinaire de glucose (jusqu'à 100 g/24h) malgré des glycémies normales à jeun et en post-prandial, et une absorption intestinale de glucose normale. Ces sujets sont par ailleurs dans la plupart des cas asymptomatiques, en dehors d'une éventuelle polyurie et de pertes sodées accrues, ont une fonction rénale normale, et ne présentent pas de troubles fonctionnels ou lésionnels glomérulaires, tubulaires ou interstitiels malgré la glucosurie congénitale. Les sujets mutants pour le gène *SLC5A1* codant pour SGLT1 ont par contre une malabsorption intestinale portant sur le glucose et le galactose sans glucosurie (*glucose galactose malabsorption* ou GGM).

LES INHIBITEURS PHARMACOLOGIQUES DU SGLT2

Récemment, une nouvelle classe de médicaments orales destinées à abaisser le taux de glucose sanguin chez les

patients souffrant de diabète de type 2 (DT2) a été commercialisée en Belgique. Cette classe d'agents glucorétiques, collectivement appelée gliflozines, inclut des composés pharmacologiques ayant en commun la propriété d'inhiber le co-transport rénal sodium-glucose, essentiellement le SGLT2, entraînant une diminution de la réabsorption rénale du glucose et un accroissement de la glucosurie. Il s'agit notamment de la canagliflozine (Invokana® [Janssen-Cilag]); de la dapagliflozine (Forxyga® [AstraZeneca ; BMS]; de l'empagliflozine (Jardiance® [Boehringer-Ingelheim] ; de l'ipragliflozin (Suglat®) [Astellas Pharma; MSD ; Kotobuki]; de la luseogliflozine (Lusefi®) [Taicho Pharmaceuticals; Novartis]; de la tofogliflozine (Apleway® ; Deberza®) [Chugai ; Kowa ; Sanofi] ; et de la sotagliflozine [Lexicon Pharmaceuticals]. Le rapport de sélectivité de ces glucorétiques pour l'inhibition du SGLT2 et du SGLT1 est, par ordre décroissant, de 2912:1 (tofogliflozine) ; 2680:1 (empagliflozine) ; 1770:1 (luseogliflozine) ; 1242:1 (dapagliflozine) ; 254:1 (ipragliflozine) ; 155:1 (canagliflozine) ; et 20:1 (sotagliflozine), les deux derniers glucorétiques de cette liste étant *stricto sensu* des inhibiteurs mixtes SGLT1/2.

L'inhibition du SGLT2 par ces glucorétiques entraîne, *via* l'abaissement du seuil glucosurique individuel, un décalage vers le bas de l'ensemble du profil glycémique nyctéméral (glycémies pré- ; post- ; et inter-prandiales) des patients DT2, avec une diminution de l'aire sous la courbe essentiellement liée à la soustraction géométrique de la surface glycémique construite par les points glycémiques pré- et inter-prandiaux.

Par rapport aux autres classes médicamenteuses utilisées pour le contrôle glycémique dans le DT2, les inhibiteurs du SGLT2 exercent leur effet métabolique de manière indépendante de l'insulinémie et/ou de la sécrétion résiduelle de la cellule β -pancréatique. Il en résulte qu'ils sont efficaces à tous les stades de l'histoire naturelle du DT2, en combinaison ou non avec n'importe quelle autre médication à visée hypoglycémisante, y compris l'insuline. Toujours en raison de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du SGLT2 n'induisent pas *per se* de phénomènes hypoglycémiques. En outre, leur efficacité hypoglycémisante dépend d'une fonction rénale suffisante en terme de filtration glomérulaire, leur effet hypoglycémiant étant atténué, voire aboli, chez des patients présentant une altération modérée à sévère de la fonction rénale, qu'elle soit d'origine microvasculaire, macrovasculaire ou autre.

L'accroissement de la glucosurie générée par les inhibiteurs du SGLT2 chez les patients DT2 entraîne un déficit calorique net (-4 kcal.g⁻¹ de glucose excrété), directement impliqué dans la diminution pondérale, de l'ordre de -2 à -3 kg, habituellement associée à l'inhibition du SGLT2. Une composante mineure à l'effet de réduction pondérale de certains glucorétiques mixtes inhibant SGLT1/2 pourrait résulter de l'inhibition conjointe de l'absorption intestinale du glucose suite à l'inhibition croisée du SGLT1, par un mécanisme direct (*déficit calorique*) ou indirect (*via les incrétones et/ou le microbiote intestinal*).

De par leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du SGLT2 provoquent indirectement une natriurie obligée, qui diminue la charge hydro-sodée de l'organisme. Ceci se traduit habituellement par une diminution tensionnelle modérée mais cliniquement significative (généralement -3 à -5 mmHg de pression artérielle systolique), une partie de l'abaissement tensionnel résultant également de l'amélioration pondérale. Les inhibiteurs du SGLT2 induisent également une excrétion urinaire accrue d'acide urique.

En terme de durabilité de l'effet hypoglycémiant, les études avec comparateurs actifs montrent clairement que la période d'obtention d'un contrôle glycémique satisfaisant au long cours (≥ 12 mois) induite par l'inhibition du SGLT2 est supérieure à celle observée sous sulfonylurée, cette meilleure durabilité étant évaluée par la dynamique de remontée de l'HbA_{1c} au fil du temps et/ou par la nécessité d'intensifier le traitement pharmacologique de l'hyperglycémie chez des patients DT2. Ceci suggère qu'à l'instar des incréтино-mimétiques et des glitazones, l'inhibition pharmacologique du SGLT2 n'affecte pas défavorablement la sécrétion résiduelle d'insuline dans le DT2, contrairement aux sulfonylurées. En ce qui concerne les effets sur le poids, les essais cliniques montrent une pérennité de la perte pondérale observée, avec des reculs d'utilisation ≥ 24 mois.

INDICATIONS

Les *indications actuelles* des inhibiteurs du SGLT2 comportent la monothérapie; la bithérapie (combinée à une sulfonylurée, du répaglinide ou de la metformine); la trithérapie (combinée avec une association metformine-sulfonylurée; metformine-répaglinide; metformine-pioglitazone); et également les combinaisons avec un inhibiteur de la DPP4; un agoniste du récepteur du GLP-1; et avec l'insuline, lorsque les mesures hygiéno-diététiques isolées (*monothérapie*), ou combinées au(x) traitement(s) antérieur(s) hypoglycémiant(s) ne suffisent plus à contrôler de manière satisfaisante la glycémie.

ACTIONS EXTRA-GLYCÉMIQUES

Outre leur effet d'abaissement de la glycémie et de l'HbA_{1c}, l'administration d'inhibiteurs du SGLT2 entraîne habituellement une perte de poids significative (correspondant essentiellement à une diminution de masse adipeuse), associée à une réduction modérée de la pression artérielle systolo-diastolique, et des triglycérides. Une augmentation limitée du HDL-C; du LDL-C; du non-HDL-C; de l'apolipoprotéine B₁₀₀; et du nombre de LDL a également été rapportée, sans modification du rapport LDL-C/HDL-C. L'amélioration du poids, généralement combinée à une réduction du périmètre abdominal, de la pression artérielle et des triglycérides concerne trois des cinq composants définissant actuellement le syndrome métabolique, présent chez 80-90% des patients DT2.

Les effets pléiotropiques de classe considérés *a priori* comme bénéfiques (poids; pression artérielle; triglycérides; HDL-C) pourraient fournir au long cours un avantage clinique extra-glycémique, en terme de survenue moindre d'événements cliniques dans la sphère macrovasculaire chez des patients DT2 généralement à (très) haut risque cardiometabolique. Cette hypothèse nécessite toutefois d'être démontrée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs randomisés conçus pour répondre à cette question. La réponse à celle-ci sera fournie dans un avenir relativement proche. En effet, comme c'est désormais le cas pour tous des nouveaux composés commercialisés dans le but de contrôler la glycémie des patients avec DT2, la *Food and Drug Administration* requiert la réalisation d'essais cliniques randomisés prospectifs destinés à démontrer l'innocuité cardiovasculaire de tout nouveau composé hypoglycémiant destiné au marché US. Trois grands essais cliniques de ce type sont actuellement en cours: l'étude CANVAS [canagliflozine] – avec échéance en 2018; l'étude DECLARE [dapagliflozine] – avec échéance en 2019; et l'étude EMPA-REG OUTCOME [empagliflozine] – avec échéance en 2015.

TOLÉRANCE, EFFETS SECONDAIRES ET PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

En tant que classe, les inhibiteurs du SGLT2 sont généralement bien tolérés par les patients DT2. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sous inhibiteurs du SGLT2 consistent en: (i) polyurie; (ii) pollakiurie; (iii) hypoglycémies non sévères (conditionnées par la présence d'agents hypoglycémiant *stricto sensu*, tels les sulfonylurées ou l'insuline); (iv) candidiase vulvo-vaginale; (v) balanite ou balanoposthite; (vi) infections urinaires; (vii) hypovolémie; et (viii) hypotension artérielle. Les facteurs de risque de survenue de déplétion volumique sont, outre la dose d'inhibiteur utilisée, un taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1.73 m²; un âge ≥ 75 years; une déplétion volumique pré-existante ou de haute probabilité de survenue; et/ou l'utilisation de diurétiques de l'anse, situations pour lesquelles l'utilisation de cette classe de médicaments est inappropriée.

RÉFÉRENCES

1. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2.
2. Davidson JA, Kuritzky L. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and their mechanism for improving glycemia in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2014; 126:33-48.
3. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6:29-41.
4. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig* 2014; 5:265-75.
5. Gallo LA, Wright EM, Vallon. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:78-89.
6. Gangadharan Komala M, Mather A. Empagliflozin for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:271-9.
7. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27:136-42.
8. Komala MG, Panchapakesan U, Pollock C, Mather A. Sodium glucose cotransporter 2 and the diabetic kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:113-9.
9. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8:1335-80.
10. Ohkura T. Ipragliflozin: A novel sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor developed in Japan. *World J Diabetes* 2015; 6:136-44.
11. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:330-9.
12. Rosenstock J, Cefalu WT, Lapuerta P, Zambrowicz B, Ogbaa I, et al. Greater dose-ranging effects on A1C levels than on glucosuria with LX4211, a dual inhibitor of SGLT1 and SGLT2, in patients with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2015;38:431-438.
13. Seino Y. Luseogliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15:2741-9.
14. Usiskin K, Kline I, Fung A, Mayer C, Meininger G. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgrad Med* 2014; 126:16-34.
15. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014;63:1228-37.

Correspondance

Pr. MICHEL P. HERMANS
MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert(SocSc)

Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200Bruxelles

NEW

Vipidia™

alogliptin tablets



Af	P.P.
VIPIDIA ® 28 x 25mg	€ 51,13
VIPIDIA ® 98 x 25mg	€ 128,99
VIPIDIA ® 28 x 12,5mg	€ 41,36
VIPIDIA ® 98 x 12,5mg	€ 98,62
VIPIDIA ® 28 x 6,25mg	€ 41,36
VIPIDIA ® 98 x 6,25mg	€ 98,62

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 hypoglycémisants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Pour les différents schémas posologiques, Vipidia existe en comprimés pelliculés dosés à 25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg. Adultes (18 ans et plus) La dose recommandée d'alogliptine est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour en traitement adjuvant à la metformine, à une thiazolidinedione, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, ou en trithérapie en association à la metformine et à une thiazolidinedione ou de l'insuline. Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et/ou à une thiazolidinedione, la dose de metformine et/ou de la thiazolidinedione doit être maintenue, et Vipidia doit être administré de façon concomitante. Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Des précautions doivent être prises lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et à une thiazolidinedione ; en effet, un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec cette trithérapie. En cas d'hypoglycémie, une réduction de la dose de la thiazolidinedione ou de la metformine peut être envisagée. La sécurité et l'efficacité de l'alogliptine utilisée en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été complètement établies. Populations particulières Sujet âgé (65 ans et plus) Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 à ≤ 80 ml/min), aucune adaptation de la posologie d'alogliptine n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à ≤ 50 ml/min), la moitié de la dose d'alogliptine recommandée doit être administrée (12,5 mg par jour). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, le quart de la dose d'alogliptine recommandée doit être administré (6,25 mg une fois par jour). L'alogliptine peut être administrée sans tenir compte du moment de la dialyse. Toutefois, l'expérience chez les patients nécessitant une dialyse rénale est limitée. En effet, l'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients dialysés. Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9). L'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Vipidia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie orale. Vipidia doit être pris une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, notamment réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, à un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). **EFFETS 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, et en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, à une thiazolidinedione (avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant) ou à l'insuline (avec ou sans metformine). Dans une analyse groupée des données de 13 études, l'incidence globale des effets indésirables, des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été comparable chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine a été les céphalées. La sécurité de l'alogliptine a été similaire chez les patients âgés (65 ans et plus) et non âgés (moins de 65 ans). Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables observés dans des essais cliniques pivots contrôlés de phase 3 poolés portant sur l'alogliptine, en monothérapie et en association, incluant 5 659 patients). Effets indésirables observés dans des études cliniques pivots contrôlés contre placebo poolées. Infections et infestations, Infection des voies respiratoires supérieures: Fréquent – Rhinopharyngite: Fréquent; Affections du système nerveux, Céphalées: Fréquent; Affections gastro-intestinales, Douleur abdominale: Fréquent – Reflux gastro-œsophagien: Fréquent; Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Prurit: Fréquent – Rash: Fréquent; Surveillance après commercialisation. Effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément après commercialisation. Affections du système immunitaire, Hypersensibilité: Indéterminée; Affections gastro-intestinales, Pancréatite aiguë: Indéterminée; Affections hépatobiliaires, Dysfonction hépatique, dont insuffisance hépatique: Indéterminée; Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Lésions cutanées exfoliatives, dont syndrome de Stevens-Johnson: Indéterminée – Erythème polymorphe: Indéterminée – Angioedème: Indéterminée – Urticaire: Indéterminée Le tableau 2 présente les effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément après commercialisation. 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 les centres régionaux de pharmacovigilance. Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION Il Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** Plaquettes thermoformées en polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/polychlorure de vinyle (PVC) avec opercule en aluminium. Boîtes de 28 ou 98 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE 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

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



The human touch of technology

LE PERMIS DE CONDUIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

V. Preumont, B. Vandeleene

Driver licence for diabetic patients

In September 2010, the Belgian Gazette published rules defining the medical fitness criteria for drivers with diabetes. Our article sought to shed light on these rules, provide a practical tool, and assist medical practitioners in their task to deliver specific driving certificates.

KEY WORDS

Driving licence, diabetes, rules.

En septembre 2010, des règles définissant les critères médicaux d'aptitude à la conduite chez les personnes diabétiques sont parues au Moniteur Belge. Notre objectif est de clarifier ces règles, de fournir un outil pratique et d'assister les praticiens dans le cadre de la délivrance de ces certificats spécifiques.

En Belgique, depuis l'entrée en vigueur de l'Arrêté Royal du 10 Septembre 2010 les personnes diabétiques sont soumises à une réglementation spécifique en matière d'aptitude à la conduite et de délivrance de permis de conduire (1). En effet, des critères médicaux définissant l'aptitude à la conduite ainsi que les procédures administratives à suivre sont depuis lors applicables pour toute personne souffrant de diabète, d'épilepsie ou de problèmes oculaires.

Il ressort de cette loi une obligation pour les diabétiques de faire une demande d'obtention d'un permis de conduire spécifique auprès de leur administration communale. Les dispositions légales prévoient que le permis se doit d'être délivré pour une durée limitée ce qui impliquera *de facto* la nécessité et la question de son renouvellement ou non. A ce titre, le permis pourra être renouvelé tous les 3 à 5 ans en fonction de certaines circonstances liées à l'utilité du permis et aux conditions du patient (2,3).

Deux groupes sont ainsi définis:

- ▶ le groupe 1 concerne les conducteurs particuliers;
- ▶ le groupe 2 concerne les conducteurs professionnels.

GRUPE 1 - LES PARTICULIERS

Le diabétique du groupe 1 peut obtenir un permis de conduire s'il présente à son administration communale une attestation d'aptitude à la conduite dûment complétée et délivrée par le médecin. Ce document peut être complété par un médecin généraliste si le diabétique est traité par antidiabétiques oraux ou par 1 ou 2 injections d'insuline alors qu'il devra obligatoirement être complété et signé par un médecin endocrinologue dès lors que le patient est traité par 3 ou plus injections d'insuline ou par pompe à infusion sous-cutanée d'insuline. Le texte légal prévoit par ailleurs que la durée de validité du document d'aptitude à la conduite ne pourra excéder 5 ans.

Le médecin se voit donc chargé de déterminer tant l'aptitude à la conduite que la durée de validité de celle-ci. Le candidat pourra être déclaré apte à la conduite par le médecin lorsque les 6 conditions cumulatives suivantes sont respectées: (1) que son diabète soit stabilisé, (2) qu'il soit suffisamment conscient de son affection, (3) qu'il connaisse les risques d'hypoglycémies et en reconnaisse les symptômes, (4) qu'il suive son traitement, (5) qu'il ait reçu une éducation diabétique suffisante et enfin (6) qu'il fasse l'objet d'une surveillance médicale. Le médecin se

doit également d'évaluer les répercussions du diabète sur le patient, notamment au niveau ophtalmologique, locomoteur et cardiovasculaire et dans certains cas, des rapports spécifiques pourront être demandés aux spécialistes concernés. Ces conditions devront être réexaminées par le médecin ensemble avec son patient à chaque prolongation de la durée de validité de l'aptitude à la conduite.

Par ailleurs, la réglementation impose que tout patient diabétique à risque d'hypoglycémie se doit d'avoir dans le véhicule qu'il conduit un lecteur glycémique et des sucres rapides pour le resucrage.

Un problème majeur se pose pour les patients présentant des hypoglycémies sévères (ayant nécessité l'aide d'un tiers pour le resucrage) ou présentant des hypoglycémies récurrentes. À ce titre, un candidat peut être jugé inapte à la conduite par le médecin. Cette inaptitude temporaire de minimum 3 mois pourra faire l'objet, à l'échéance, d'une réévaluation par un médecin endocrinologue.

Le risque accru d'hyperglycémie doit également faire l'objet d'une évaluation spécifique par le médecin endocrinologue.

GRUPE 2 - LES PROFESSIONNELS

Dans le cas d'un permis de conduire du groupe 2, l'attestation peut être remplie par un médecin généraliste en cas de traitement par régime seul, biguanides, inhibiteurs de la DPP-4 et/ou analogues du GLP-1. Dès lors que le patient est sous médication potentiellement hypoglycémiant ou sous insuline, la demande ne peut être remplie que par un médecin endocrinologue. La décision finale de délivrance du permis de conduire relève cependant de la médecine du travail.

Les critères pour remplir ce document sont identiques à ceux incombant aux patients du groupe 1. Cependant, la durée de validité du document d'aptitude à la conduite est dans ce cas limitée à 3 ans sans distinction d'âge.

Il convient d'insister sur le fait que certaines professions demeurent toujours inaccessibles aux diabétiques. Il s'agit des métiers de l'armée, de l'aviation, de la marine commerciale, de la marine civile, des professions liées aux transports de personnes (taxi, ramassage scolaire, transports en commun,...) ainsi que les postes de sécurité nécessitant un service actif de jour et de nuit (tels que la lutte contre l'incendie). Si le patient devient diabétique durant l'exercice

de ces fonctions, un aménagement du poste de travail est souvent proposé par la médecine du travail.

ÉTUDE

Une étude a été menée dans le service d'Endocrinologie et Nutrition des Cliniques universitaires Saint-Luc en 2009 auprès de 50 patients diabétiques de type 1 afin d'analyser le degré de conformité à la législation en vigueur (4). Parmi les patients interrogés nous avons relevé que :

- ▶ 50 % des patients avaient obtenu un permis de conduire avant le diagnostic de leur diabète ;
- ▶ 30 % des patients avaient eu un accident de roulage dans les 10 années précédant l'étude. Un seul accident étant directement lié à une hypoglycémie ;
- ▶ 60 % des patients avaient l'habitude de vérifier leur glycémie avant de prendre le volant ;
- ▶ près de 100 % des patients avaient de quoi se resucrer dans leur véhicule ;
- ▶ dans cette cohorte de diabétiques de type 1, seuls 16 % des patients - à savoir 8 personnes sur 50 - disposaient d'un permis de conduire spécifique en phase avec la législation.

QUE RETENIR ?

1. Le rôle du médecin est déterminant dans le processus car sans délivrance du document d'aptitude à la conduite, le patient ne se verra jamais remettre son permis en bonne et due forme.
2. Importance du devoir d'information du médecin vis à vis des patients diabétiques quant au respect des conditions médicales et de la procédure administrative à suivre pour l'obtention du permis de conduire spécifique.
3. Importance d'évaluer à chaque consultation les risques d'hypoglycémies principalement lorsque celles-ci ne sont pas ressenties étant donné les risques engendrés si un tel accident se produit au volant.

RÉFÉRENCES

- (1) Moniteur Belge n° 277 ; Arrêté royal du 10 septembre 2010 publié le 15 septembre 2010, 57982-57987.
- (2) G. Krzentowski. Nouvelles règles concernant le permis de conduire. *Revue de l'ABD* mars-avril 2011 ; 52/2 : 8-10.
- (3) Petit vade-mecum sur le permis de conduire. *Revue de l'ABD* septembre-octobre 2011 ; 54/5 : 28-29.
- (4) Preumont V, Krzentowski G, Buyschaert M. Diabète de type 1 et permis de conduire en Belgique. Analyse de 50 patients. *Diabetes Metab* 2009 ; 35 (suppl.1) : A49 (P91).

Correspondance

Dr. VANESSA PREUMONT

Cliniques universitaires UCL Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Tel: + 32.2.764.54.75
Fax: + 32.2.764.54.18

E-mail : vanessa.preumont@uclouvain.be

LE SYNDROME DES APNÉES DU SOMMEIL: LE POINT DE VUE DE L'ENDOCRINOLOGUE

Ch. Cortet Rudelli

The obstructive sleep apnea syndrome from the perspective of an endocrinologist

The sleep apnea syndrome (SAS) is very common since it affects 2-4% of the adult population. It significantly influences patient quality of life and has a major impact on cardiovascular, cerebrovascular, and metabolic conditions. Obesity is a known risk factor for SAS given that 40-90% of obese patients suffer from SAS. Both the mass and distribution of adipose tissue play a pathophysiological role. The neck circumference and waist/hip ratio have been shown to be more correlated with SAS than body mass index.

Several endocrinopathies have been associated with an increased risk of SAS. Hypothyroidism should be excluded in all SAS patients. More recently, SAS has emerged as one of the most common complications of acromegaly. Its prevalence has been shown to be increased in patients with polycystic ovarian disease, while its association with Cushing's syndrome is poorly understood. SAS may induce functional hormonal changes that are reversible following continuous positive airway pressure therapy.

KEY WORDS

Sleep apnea, hypothyroidism
acromegaly, hypogonadism

Le syndrome des apnées du sommeil (SAS) est une pathologie fréquente puisqu'il concerne 2 à 4 % de la population adulte. Il s'accompagne d'un retentissement significatif sur la qualité de vie et a d'importantes répercussions pathologiques cardio, cérébro vasculaires et métaboliques. L'obésité est un facteur de risque bien connu du SAS puisque 40 à 90 % des patients obèses ont un SAS. La quantité mais également la répartition du tissu adipeux joue un rôle physiopathologique important. Ainsi la circonférence du cou et le rapport taille/hanche sont plus corrélés au SAS que le BMI.

Certaines endocrinopathies exposent également à un risque accru de SAS. L'hypothyroïdie était classiquement recherchée par nos confrères pneumologues chez tous les patients présentant un SAS. Plus récemment le SAS est apparu comme l'une des complications les plus fréquentes de l'acromégalie. Sa prévalence dans le syndrome de Cushing est mal connue. Elle est élevée chez les patientes présentant une dystrophie ovarienne micropolykystique. À l'inverse, l'existence d'un syndrome des apnées du sommeil peut entraîner des modifications hormonales fonctionnelles réversibles avec le traitement par pression positive continue.

Le syndrome des apnées du sommeil (SAS) est une pathologie fréquente puisqu'elle concerne 2 à 4 % de la population adulte. Il s'accompagne d'un retentissement significatif sur la qualité de vie et a d'importantes répercussions pathologiques. Dans la population générale, il est associé à une HTA chez 50 % des patients et à une augmentation des troubles du métabolisme glucidique (insulino résistance, diabète ou intolérance aux hydrates de carbone). Le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 2 à 4 ainsi que le risque relatif d'accident vasculaire cérébral. Une hyper-aggrégabilité plaquettaire et une diminution de l'activité fibrinolytique ont également été décrites. L'obésité est un facteur de risque bien connu du SAS. Une augmentation de 1 % du poids augmente de 3 % l'index d'apnées-hypopnées et 40 à 90 % des patients obèses ont un SAS. La quantité mais également la répartition du tissu adipeux jouent un rôle physiopathologique important. Ainsi la circonférence du cou et le rapport taille/hanche sont plus corrélés au SAS que le BMI.

Certaines endocrinopathies exposent également à un risque accru de SAS. L'hypothyroïdie était classiquement recherchée par nos confrères pneumologues chez les patients présentant un SAS. Plus récemment le SAS est apparu comme l'une des complications les plus fréquentes de l'acromégalie. Sa prévalence dans le syndrome de Cushing est mal connue. Elle est élevée chez les patientes présentant une dystrophie ovarienne micropolykystique.

DIAGNOSTIC DU SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL

Le syndrome des apnées du sommeil est défini par la survenue de plus de 5 épisodes d'apnées (disparition du flux respiratoire naso-buccal pendant plus de 10

secondes) ou d'hypopnées (diminution du débit respiratoire d'au moins 50 % pendant au minimum 10 secondes) par heure de sommeil (index d'apnées hypopnées > 5) associée à une hypersomnolence diurne. Ces troubles respiratoires ont pour conséquence des épisodes récurrents de diminution de la saturation en oxygène (> 3 – 4 %) qui entraînent des micro-éveils fragmentant le sommeil et réduisant les phases de sommeil profond réparateur. On distingue deux types d'apnées : l'apnée obstructive (obstruction momentanée des voies aériennes avec conservation des mouvements respiratoires) et l'apnée centrale (absence des mouvements respiratoires). Les troubles du sommeil expliquent l'augmentation de la somnolence diurne que présentent ces patients.

Sont recherchés des signes nocturnes (ronflements, pauses respiratoires constatées par le conjoint, sommeil agité, sueurs nocturnes, réveils en sursaut avec sensation d'étouffement, augmentation du nombre de mictions, insomnie) et des signes diurnes (sensation de sommeil non réparateur, épisodes d'endormissement dès que l'attention n'est plus soutenue, céphalées matinales, asthénie matinale plus de 30 minutes, troubles de la mémoire et de la concentration, baisse des performances intellectuelles, troubles de la libido, troubles de l'humeur)

L'échelle de somnolence d'EPWORTH évalue de manière semi-quantitative la sévérité de la somnolence diurne. (Tableau 1)

Un indice supérieur à 10 est pathologique. Cette échelle n'est cependant ni sensible ni spécifique du SAS. Elle peut permettre de surveiller l'évolution ultérieure de la symptomatologie sous traitement.

L'examen recherchera l'existence de facteurs de risque tels que l'obésité en particulier androïde, l'état post-ménopausique, l'âge, le tabagisme et la consommation d'alcool.

L'examen complémentaire de référence est la polysomnographie. Elle permet de quantifier les apnées ou hypopnées, de vérifier leur nature obstructive ou non et de documenter la désorganisation du sommeil caractéristique du SAS. La mesure du flux ventilatoire permet le diagnostic des apnées et des hypopnées. L'enregistrement des mouvements thoraco-abdominaux ou la mesure continue de la pression œsophagienne permet d'analyser les efforts respiratoires. Les répercussions des apnées sur la SaO2 sont appréciées par l'oxymétrie de pouls. L'étude du sommeil et de ses stades ainsi que des microéveils nécessite un EEG, un électro-oculogramme, un électromyogramme des muscles de la houppe du menton. La polysomnographie est cependant un examen coûteux, nécessitant une hospitalisation.

Une polygraphie de ventilation (réalisable au domicile du patient) peut être proposée en dépistage. Elle permet l'enregistrement du flux aérien, des efforts respiratoires, de la saturation artérielle en oxygène et de l'ECG mais n'étudie pas le sommeil. La polygraphie peut donner un résultat rassurant à tort lorsque les patients ne dorment pas pendant l'examen. En cas de doute sur le sommeil le jour de la réalisation de l'examen ou si l'index d'apnées-hypopnées est supérieur à 5 mais inférieur à 30 une polysomnographie est proposée dans un deuxième temps pour mesurer l'index de micro-éveils et décider de la prise en charge thérapeutique.

L'oxymétrie nocturne autrefois proposée n'a pas une sensibilité suffisante dans ce contexte

QUELLES SONT LES ENDOCRINOPATHIES EXPOSANT À UN RISQUE ÉLEVÉ DE SAS ?

L'acromégalie

Les études récentes montrent une fréquence élevée du SAS dans l'acromégalie. Recherché systématiquement avec des outils diagnostiques de référence (polysomnographie),

Tableau 1. - Échelle de somnolence

SITUATION	Chance de s'endormir
Assis en lisant	
En regardant la télévision	
Assis, inactif dans un lieu public	
Passager d'une voiture roulant sans arrêt plus d'une heure	
Allongé l'après midi lorsque les circonstances le permettent	
Assis en parlant avec quelqu'un	
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	
Assis, au volant d'une voiture au cours d'un arrêt de la circulation de quelques minutes	
TOTAL	

0 : ne somnolerait jamais 1 : faible chance de s'endormir 2 : chance moyenne de s'endormir 3 : forte chance de s'endormir

le SAS concerne en moyenne 70 % des patients acromégales (47 à 77 % selon les études). Il s'agit principalement d'apnées obstructives. Certains ont rapporté des apnées mixtes chez un tiers de leurs patients, mais ces résultats n'ont pas été confirmés. Alors que dans la population générale, l'apnée du sommeil atteint préférentiellement les hommes, cette différence liée au sexe est moins évidente dans l'acromégalie.

Le syndrome des apnées du sommeil a d'importantes répercussions, notamment sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, 40 à 60 % des patients acromégales avec un SAS sont hypertendus. Il a également été observé que le nombre d'apnées/hypopnées était significativement plus élevé chez les patients acromégales souffrant de diabète que chez les non diabétiques.

Comment expliquer la fréquence élevée du SAS dans l'acromégalie ? Physiologiquement, lors de l'inspiration, la contraction du diaphragme crée une pression négative intra thoracique qui tend à occlure les voies aériennes. S'y opposent la tonicité de la paroi de l'oropharynx et la contraction des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures. Un déséquilibre entre ces deux forces et le rétrécissement des voies aériennes supérieures explique les apnées et hypopnées obstructives. Il existe une augmentation de la collapsibilité de l'oropharynx et du velopharynx chez les patients avec acromégalie. La réduction anatomique du calibre des voies aériennes supérieures dans l'acromégalie est la conséquence de l'infiltration des tissus mous (macroglossie, hypertrophie de la muqueuse laryngée, allongement et épaississement du palais mou) et de modifications du squelette concernant essentiellement la mandibule (développement dorso caudal et rotation de la mandibule) entraînant une rétro position de la base de la langue. Le plan mandibulaire inférieur est plus incliné par rapport à la base du crâne. Cet épaississement est la conséquence non seulement d'un dépôt de glycosaminoglycanes, d'une production augmentée de collagène mais aussi d'un œdème. Les espaces aériens pharyngés mesurés à l'extrémité de la luette et au niveau de la ligne longeant la partie inférieure de la mandibule sont diminués. La part relative de l'infiltration des tissus mous et des modifications osseuses reste controversée. La circonférence de l'index, qui mesure l'hypertrophie des tissus mous, est significativement corrélée à la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil au-dessus de 8,5 cm. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les taux de GH et d'IGF-1 et l'existence ou la sévérité des apnées obstructives chez les patients acromégales. En revanche, l'index d'apnées hypopnée semble associé pour certains à la durée de la maladie. Certains auteurs ont montré que l'IMC (indice de masse corporelle), le tour de taille et l'âge, étaient corrélés au nombre d'apnée/hypopnée chez les patients acromégales. Enfin, l'existence d'un goitre semble aggraver le syndrome obstructif. Les apnées centrales beaucoup plus rares chez les patients acromégales seraient liées à l'augmentation des concentrations de GH.

Quelle prise en charge du SAS proposer chez un patient acromégale ? La normalisation du taux de GH est rapidement suivie par une désinfiltration des tissus mous. L'analyse de la littérature montre qu'effectivement le traitement de l'acromégalie a un impact positif sur le syndrome des apnées du sommeil, ce qui se traduit par une diminution de l'indice apnée/hypopnée. L'amélioration du syndrome d'apnées du sommeil a été constatée aussi bien après traitement par analogue de la somatostatine qu'après ablation chirurgicale de la tumeur. Cependant une prise en charge spécifique par ventilation à pression positive continue (cPAP) est recommandée quand le syndrome des apnées du sommeil est initialement sévère (index apnée/hypopnée supérieur à 30). A long terme, le traitement de l'acromégalie peut permettre la disparition du syndrome des apnées du sommeil en particulier dans les formes peu sévères. Cependant, l'apnée du sommeil persiste chez plus de 40 % des patients acromégales traités. Ce taux résiduel reflète le caractère multifactoriel de la physiopathologie du syndrome d'apnée du sommeil et pourrait s'expliquer par l'irréversibilité des modifications osseuses ou par l'influence de facteurs pathogéniques associés (obésité par exemple).

Des conseils hygiéno-diététiques visant à diminuer le surpoids des patients, sont nécessaires. Sont également recommandés l'arrêt du tabac, des boissons alcoolisées et des thérapeutiques sédatives.

L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une étiologie classique de SAS. Lorsque l'hypothyroïdie est profonde, divers mécanismes peuvent expliquer la survenue d'un SAS le plus souvent de type obstructif : le principal déterminant est le rétrécissement pharyngé secondaire à l'infiltration des tissus mous par les mucopolysaccharides. L'existence d'un goitre volumineux est un facteur favorisant. Une altération de la fonction des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures est également impliquée. Une anomalie de la réponse ventilatoire à l'hypoxie a été décrite chez des patients hypothyroïdiens présentant des apnées centrales.

En cas d'hypothyroïdie profonde, on peut attendre une amélioration partielle du syndrome des apnées de sommeil après plusieurs semaines de traitement par les hormones thyroïdiennes. Lorsque l'hypothyroïdie est modérée, situation de loin la plus fréquente actuellement, il s'agit plus probablement d'une association fortuite.

Hyperandrogénie et SAS

Le rôle favorisant des androgènes est suggéré par la prévalence plus élevée du SAS chez les hommes. La testostérone pourrait intervenir en augmentant la collapsibilité des voies aériennes supérieures. Son rôle sur le contrôle de la ventilation est plus controversé.

Le SAS est fréquent chez les patientes avec syndrome des ovaires micropolykystiques. Il est rapporté chez 44 à 50 % d'entre elles. Les patientes avec SAS présentent une insulino-résistance et une altération du métabolisme glucidique plus marquées. La physiopathologie est probablement multifactorielle chez ces patientes présentant volontiers une surcharge pondérale androïde. Le rôle des androgènes est suggéré par la plus grande fréquence du SAS lorsqu'elles sont comparées à des témoins appariés pour l'âge et le BMI et par l'existence d'une corrélation entre le taux de testostérone et l'index d'apnée-hypopnée. La répartition du tissu adipeux essentiellement androïde reste cependant certainement un facteur confondant. Il doit également être évoqué chez les patientes avec tumeur ovarienne virilisante. Une observation de régression d'un SAS après exérèse d'une tumeur ovarienne virilisante a été décrite.

Le syndrome de Cushing

Les données de la littérature sont pauvres. L'étude la plus importante publiée en 1992 décrit l'existence d'un SAS chez 5 des 17 patients avec une maladie de Cushing et 2 des 5 patients avec un adénome surrénalien sécrétant soit dans 32 % des cas. La prise de poids, la répartition androïde du tissu adipeux, l'accumulation de tissu adipeux au niveau des espaces para-pharyngés, l'atteinte musculaire, fréquentes dans le syndrome de Cushing, sont pourtant autant de facteurs susceptibles d'entraîner l'apparition d'un SAS suggérant une possible sous estimation de sa fréquence au cours de cette affection. Il n'existe pas de données sur le devenir du SAS après traitement d'un hypercorticisme.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES ENDOCRINIENNES DU SAS ?

Le SAS est associé à des degrés variables d'hypogonadisme hypogonadotrope. Les niveaux les plus bas de testostérone sont observés chez les patients présentant les hypoxies et les troubles respiratoires les plus sévères, indépendamment de l'âge ou de l'obésité. Le traitement par pression positive continue améliore les taux plasmatiques de testostérone totale attestant du caractère fonctionnel de l'atteinte gonadotrope.

Les données concernant le retentissement d'un SAS sur l'axe corticotrope sont controversées. Les études réalisées étudient des groupes hétérogènes de patients,

principalement des hommes. Les groupes contrôles ne sont pas toujours appariés pour le poids et l'âge. Certaines études concernent uniquement la mesure de la cortisolémie le matin. Les résultats de l'étude du rythme nycthéral de sécrétion du cortisol montrent soit l'absence de différence entre les patients avec ou sans SAS soit une augmentation modeste des concentrations de cortisol nocturne. Cette activation nocturne de l'axe corticotrope pourrait expliquer en partie certains des troubles cognitifs des patients

Une augmentation de la réponse de l'ACTH après CRF a été décrite. Plus récemment il a été montré une diminution de la stimulation du cortisol par l'ACTH et le glucagon. Le traitement par pression positive continue est sans effet sur les concentrations plasmatiques matinales du cortisol mais est associé après au minimum 3 mois à une diminution des cortisolémies

Il n'a pas été décrit d'altération de l'axe thyroïdienne.

CONCLUSIONS

Le syndrome des apnées du sommeil est une complication fréquente au cours de l'acromégalie. Il a des répercussions importantes, non seulement sur la qualité de vie mais aussi sur la morbi-mortalité cérébro- et cardiovasculaire déjà augmentée chez ces patients. Il convient donc de dépister tous les patients, idéalement par la réalisation d'une polysomnographie et de traiter ce syndrome sans délai par pression positive continue en cas de SAS sévère. Dans les formes modérées, le SAS pourra être ré-évalué après traitement de l'hypersomatotropisme. Le SAS est rapporté chez 44 à 50 % des patientes avec syndrome des ovaires micropolykystiques. Il est associé à une insulino-résistance et des anomalies du métabolisme glucidique plus marquées. Sa prévalence dans le syndrome de Cushing est mal connue. Le SAS est certainement une complication fréquente de l'hypothyroïdie profonde. Cette présentation clinique est cependant actuellement peu fréquente et la mise en évidence d'un taux de TSH modérément augmenté chez un patient avec SAS relève plus certainement d'une association fortuite entre ces deux pathologies que d'une relation de causalité. À l'inverse l'existence d'un syndrome des apnées du sommeil peut entraîner des modifications hormonales fonctionnelles réversibles avec le traitement par pression positive continue. Certaines d'entre elles ont un rôle important dans la survenue des complications du SAS.

Correspondance

Dr. CHRISTINE CORTET-RUDELLI

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille
Endocrinologie Diabétologie Métabolismes
2, avenue Oscar Lambret - 59037 Lille
France
E-mail: c.cortet@gmail.com

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	98,47€	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 poids^{†2}

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire¹

Once-weekly 

BYDUREON[®]

exénatide 2mg poudre et solvant pour
suspension injectable à libération prolongée

§ www.inami.be

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

2. BYDUREON. 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.



PRÉVENTION DE L'HYPERTHYROÏDIE INDUITE PAR LES PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

S. Thilmany, D. Maiter, C. Daumerie

Prevention of iodine-induced hyperthyroidism

Although the prevalence of severe contrast-induced thyroid dysfunction is low, clinicians must be aware of thyroid-specific complications that can arise with the widespread use of contrast-enhanced imaging techniques. This article aimed to discuss how to evaluate the specific risks in various patients, along with the appropriate procedures for preventing iodine-induced hyperthyroidism.

KEY WORDS

Hyperthyroidism, iodinated contrast, iodine-induced thyrotoxicosis

La survenue d'une dysfonction thyroïdienne sévère suite à l'administration de produits de contraste iodés est probablement peu fréquente mais comme l'utilisation d'examen radiologiques utilisant ces agents est de plus en plus répandue, il est important pour tout clinicien de bien connaître ce type de complications et de les détecter précocement. Dans cet article, nous discutons de l'évaluation des risques spécifiques à chaque patient et des méthodes de prévention de l'hyperthyroïdie induite par les produits de contraste iodés.

INTRODUCTION

L'iode est essentiel au bon fonctionnement de la thyroïde. Toutefois, en excès, il peut induire un dysfonctionnement aboutissant à la survenue d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie. L'utilisation croissante des produits de contraste iodés en radiologie expose de plus en plus de patients à la survenue d'effets secondaires notamment thyroïdiens. Même si la prévalence est probablement faible, les conséquences pour le patient peuvent être importantes en termes de morbi-mortalité, en particulier pour certains sous-groupes de patients particulièrement à risque. Les mesures de prévention à notre disposition restent peu étudiées et il n'existe pas de consensus à ce jour concernant leur utilisation.

Nous faisons ici la revue des données disponibles à ce jour.

RAPPEL SUR LA SYNTHÈSE ET LA SÉCRÉTION DES HORMONES THYROÏDIENNES

L'iode est un oligoélément rare mais indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Les différentes étapes de la biosynthèse hormonale sont résumées dans la **figure 1** et comprennent successivement :

1. Le captage de l'iodure (I⁻) par la glande thyroïde qui se fait essentiellement à l'aide d'un transporteur protéique ou symporteur situé dans la membrane basale des cellules folliculaires, le NIS (Natrium Iodide Symporter), selon un mécanisme de transport actif dépendant de l'ATPase qui fait passer l'iodure des capillaires sanguins dans les thyrocytes à travers la membrane baso-latérale contre un gradient de concentration (l'iode est en effet vingt fois plus abondant au sein de la cellule thyroïdienne) et un gradient électrochimique (la cellule et l'ion iodure sont chargés négativement).

Ce mécanisme de transport est réversible et saturable. Il est stimulé par la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH). Certains anions, tels le perchlorate, utilisent le même système de transport et peuvent entrer en compétition avec l'iodure.

Il y a ensuite un transport actif de l'iodure de la cellule jusqu'à la zone apicale de la colloïde adjacente par l'intermédiaire de la pendrine.

2. L'oxydation de l'iodure et l'organification de l'iode : après captation et transport jusqu'à la colloïde, l'étape suivante est l'oxydation de l'iodure sous la dépendance de la TSH, et l'incorporation d'iode sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline pour former la mono-iodotyrosine (MIT) et la di-iodotyrosine (DIT).

3. Le couplage des iodotyrosines (MIT et DIT) donne lieu à la formation de la thyroxine (T₄) et de la triiodothyronine (T₃) par des réactions d'oxydation catalysées par l'enzyme thyroperoxydase (TPO). Cette étape est stimulée par la TSH et est inhibée par un excès d'iodure. La synthèse a lieu au pôle apical. Au cours de la synthèse, les hormones thyroïdiennes sont intégrées dans la thyroglobuline.

4. Stockage : Les hormones thyroïdiennes sont stockées au niveau de la colloïde dans les follicules thyroïdiens.

5. Sécrétion : La sécrétion des hormones thyroïdiennes dans le sang circulant se fait par protéolyse de la thyroglobuline.

Il se produit une endocytose de la colloïde à la partie apicale du follicule thyroïdien à partir de la lumière folliculaire. Les gouttelettes de substance colloïde fusionnent avec les lysosomes contenant les enzymes protéolytiques qui dégradent totalement la thyroglobuline. Il s'ensuit une libération des hormones thyroïdiennes qui quittent le follicule probablement au niveau de la membrane basale. La TSH active la dégradation de la thyroglobuline par stimulation des enzymes lysosomiales. Lors de l'hydrolyse de la thyroglobuline, des MIT et des DIT sont également libérées. Dans les conditions normales, MIT et DIT ne sont pas sécrétées en dehors de la thyroïde. Elles sont métabolisées et l'iode, libéré sous forme d'iodure, est réincorporé.

6. Le transport des hormones thyroïdiennes : Les hormones thyroïdiennes sont liées aux protéines plasmatiques dont la principale est la Thyroxin Binding Globulin (TBG). La fraction d'hormones libres circulantes est très faible, représentant 0,02% de la T₄ et 0,3% de la T₃.

7. La transformation de T₄ en T₃ : La thyroïde est la seule source de T₄ tandis que la T₃ provient pour 20 à 30 % de la thyroïde et pour le reste de la transformation périphérique de la T₄ en T₃ par la 5'-désiodase.

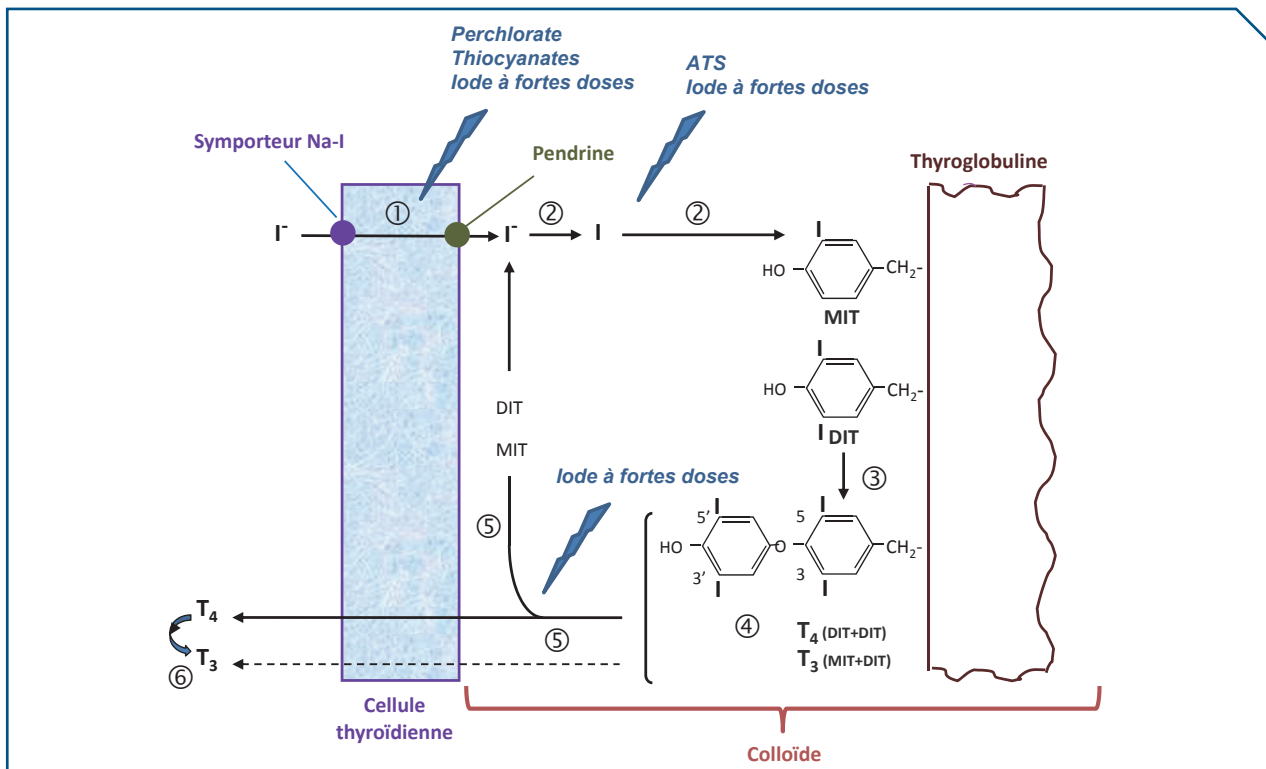


Figure 1 : Etapes de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes :

- 1) transport de l'iodure dans la cellule thyroïdienne par le symporteur sodium-iodure situé au pôle basal, puis dans la colloïde par le transporteur pendrine situé au niveau du pôle apical ;
- 2) oxydation de l'iodure et organification de l'iode - formation de MIT (monoiodotyrosine) et DIT (diiodotyrosine) ;
- 3) couplage des iodotyrosines pour former la tri-iodo-thyronine (T₃) et la thyroxine (T₄) ;
- 4) stockage des hormones thyroïdiennes dans la colloïde ;
- 5) sécrétion de T₄ et T₃ (protéolyse, endocytose) et recyclage de MIT et de DIT ;
- 6) transformation périphérique de T₄ en T₃ par l'action de la 5'-désiodase.

Les flèches noires indiquent les sites d'action des antithyroïdiens de synthèse (ATS), du perchlorate et de l'iode.

IODE: SOURCE ET MÉTABOLISME

Environ 90% de l'iode de l'organisme est concentré au niveau de la thyroïde. L'élimination se fera pour 90% par les urines (l'iode urinaire constitue donc un bon reflet des apports en iode), le reste se fera par les selles.

Traditionnellement, les apports recommandés en iode sont estimés en Europe à 150 µg/j pour un adulte (1). Les sources d'iodes sont nombreuses : outre les apports alimentaires classiques (produits d'eau de mer, sel iodé, ...), on peut citer les désinfectants à base d'iode (Isobétadine®, alcool iodé,...), certains médicaments dont l'amiodarone, des préparations multivitaminées, des produits à base d'algue,... et les produits de contraste iodés utilisés en radiologie qui feront l'objet de cette discussion. L'exposition à ces produits varie de par leur importance quantitative et le temps d'exposition transitoire ou prolongé. Au contraire des produits de contraste iodés utilisés en radiologie, l'exposition aux autres agents est chronique et en quantité moindre. Ils ne seront pas discutés ici.

Les produits de contraste iodés utilisés en radiologie classique ou interventionnelle constituent donc aujourd'hui la source la plus importante d'iode apportée à l'organisme de manière aiguë, de l'ordre de 15 à 70 g (**Tableau 1**). Les réserves en iode restent élevées plusieurs semaines après leur administration (2).

MÉCANISMES D'ADAPTATION DE LA GLANDE THYROÏDE À UNE SURCHARGE IODÉE

La thyroïde possède une grande faculté d'adaptation à l'apport iodé. En cas de carence iodée, la glande s'hypertrophie afin d'augmenter la captation d'iode. Si la disponibilité en iode augmente, la synthèse hormonale s'accroît. Heureusement, plusieurs mécanismes permettent de maintenir l'euthyroïdie :

- l'adaptation à l'iodémie circulante : le transport actif de l'iodure dans la glande diminue lorsque l'iodémie augmente;
- la protéolyse de la thyroglobuline : lorsque la surcharge en iode est progressive et prolongée, la quantité d'iode organifiée est augmentée en dépit de la réduction de la clairance thyroïdienne de l'iodure. La protéolyse de la thyroglobuline est alors freinée ;
- l'effet Wolff-Chaikoff qui apparaît comme le mécanisme le plus important: il correspond à une variation du taux d'organification de l'iode en fonction de la concentration en iode du milieu. Il s'exerce en cas de surcharge aiguë massive en iode. L'organification de l'iodure est alors bloquée (par inhibition de la TPO), freinant ainsi l'hormonogénèse et mettant l'organisme à l'abri d'une hyperthyroïdie. C'est le mécanisme utilisé lors de l'administration d'une solution de lugol en pré-opératoire d'une thyroïdectomie pour maladie de Basedow.

Cependant, un échappement à l'effet Wolff-Chaikoff se produit invariablement, généralement après 2 à 3 semaines, permettant une reprise de la synthèse hormonale et protégeant ainsi l'organisme du développement d'une hypothyroïdie. Cet échappement est attribué à une inhibition de NIS par l'apport aigu d'iode. Le pool d'iode intracellulaire diminue et la synthèse hormonale peut redémarrer.

HYPERTHYROÏDIE INDUITE PAR L'IODE

Chez la plupart des patients recevant une charge importante en iode, la thyroïde s'adapte afin de maintenir une euthyroïdie. La présence d'une dysfonction thyroïdienne sous-jacente prédispose au développement d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie. Un dysfonctionnement peut cependant survenir sur une glande normale. Le

Tableau 1. Apports iodés moyens de différents examens radiologiques classiques ou interventionnels avec injection de produit de contraste.

Examen	Volume et concentration en iode du produit de contraste (mg/ml)	Apports en iode (g)
Coronarographie	100ml - 300-350mg/ml	30-35
Coronarographie + angioplastie	200ml - 300-350mg/ml	60-70
CT-scan cérébral	80ml - 300mg/ml	24
CT-scan pulmonaire, abdominal	100ml - 350mg/ml	35
Angio-scan	125-140ml - 350mg/ml	44-49
Cholangiographie rétrograde (ERCP)	25-50ml - 300mg/ml	7,5-15

risque augmente dans les zones carencées en iode (définie comme une excrétion urinaire d'iode < 100 µg/l).

En Europe occidentale (c'est-à-dire dans une zone de carence iodée relative), ce sont les goitres multi-nodulaires, les nodules chauds ou les maladies de Basedow en rémission ou méconnues qui constituent le plus souvent les pathologies prédisposant à l'apparition d'une hyperthyroïdie sur surcharge iodée. Un âge de plus de 65 ans est également un facteur de risque (fréquence des goitres et des nodules dans cette population). Rappelons toutefois qu'une partie des patients qui développe une hyperthyroïdie ne présente pas de facteurs de risque comme l'a démontré une étude de Rhee *et al.* (3).

L'incidence des hyperthyroïdies induites par les produits de contraste a été évaluée à 1.7% dans les régions carencées en iode (4) mais ce chiffre est probablement sous-estimé. Dans une série turque (5) de 101 patients dont un tiers de patients âgés de 65 ans ou plus ayant bénéficié d'une coronarographie, 6% des patients développaient une hyperthyroïdie sub-clinique 8 semaines après l'examen. Cela nécessiterait évidemment confirmation dans une plus large série.

Même si l'incidence est faible, le nombre d'examen radiologique avec injection de produits de contraste est en constante progression. Cela doit nous inciter à la prudence notamment chez les patients âgés qui sont particulièrement à risque et chez qui une hyperthyroïdie risque d'avoir des conséquences plus délétères de même que chez les patients cardiaques prédisposés à la survenue d'une arythmie.

UN MOT SUR L'HYPOTHYROIDIE INDUITE PAR LES PRODUITS DE CONTRASTE

Phénomène probablement plus méconnu, l'hypothyroïdie induite par les produits de contrastes iodés survient suite au non-échappement à l'effet Wolff-Chaikoff qui peut conduire à une hypothyroïdie transitoire le plus souvent avec une restauration de l'euthyroïdie en 2 à 3 semaines.

L'installation d'une hypothyroïdie permanente serait favorisée par une pathologie thyroïdienne sous-jacente (thyroïdite d'Hashimoto, antécédent de thyroïdite du post-partum, de maladie de Basedow, traitement par lithium, ...).

Il faut également noter qu'une association entre l'administration de produits de contrastes iodés chez des femmes enceintes (en principe contre-indiquée) et la survenue d'hypothyroïdie foétale ou néonatale a été objectivée avec des conséquences importantes pour le développement neurologique de l'enfant (1). Les produits de contraste passent la barrière placentaire et induiraient un phénomène de type Wolff-Chaikoff chez le fœtus particulièrement important en raison de l'immaturation de la glande thyroïde.

PRÉVENTION DE LA DYSTHYROIDIE LIÉE À L'INJECTION DES PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

a) Chez qui ?

Il est important d'évaluer le risque de manière individuelle et de rester attentif même en l'absence de facteur de risque. La recherche de ceux-ci à l'anamnèse et à l'examen clinique peut déjà orienter le clinicien quant au risque individuel du patient : on recherchera notamment un antécédent personnel de dysfonction thyroïdienne, de dysfonction cardiaque, un antécédent familial de goitre, la prise d'autres sources d'apports iodés. L'examen clinique à la recherche d'un goitre est également important. La mesure de la TSH peut être utile chez les patients à haut risque mais n'est pas recommandée de manière systématique.

On pourra donc discuter d'une prévention chez les patients à haut risque notamment :

- les patients présentant une dysfonction cardiaque associée à un goitre et à une TSH freinée ;
- les patients âgés de > 65 ans avec un goitre palpé et/ou une TSH freinée ;
- les patients ayant des antécédents d'hyperthyroïdie.

b) Quelle prévention ?

Différentes stratégies ont été proposées et étudiées sur des petites séries de patients. Théoriquement, l'utilisation d'un agent inhibant le captage d'iode à savoir le perchlorate (Irenat®) paraît logique. L'autre option est l'utilisation d'antithyroïdiens de synthèse classique qui inhibent l'organisation de l'iodure et la synthèse des hormones thyroïdiennes (thiamazol ou Strumazol® ; Propylthiouracile®).

Nolte *et al.* (6) ont étudié des patients qui présentaient des critères d'autonomisation (TSH diminuée et fixation à la scintigraphie ^{99m}Tc à 10 min >1.2% sans élévation de la T4 et T3 libre) et qui devaient bénéficier d'une coronarographie. Ils ont été randomisés en 3 groupes de 17 patients: (1) thiamazol 20mg/jour ; (2) perchlorate 900mg/jour ; (3) placebo, qu'ils recevaient de J-1 à J+14. Ils ont observé la survenue de quatre cas d'hyperthyroïdie à la fin de l'étude, deux dans le groupe contrôle et un dans chaque groupe traité. Ils concluaient qu'un traitement préventif apporte probablement une protection contre un excès d'iode mais n'évite pas la survenue d'hyperthyroïdie modérée et discutent de l'intérêt de combiner les deux traitements.

C'est ce qu'ont fait Fritzsche *et al.* (7) dans une petite série de 60 patients qui recevaient soit du perchlorate 1g/jour en association avec le methimazole 60mg/jour de J-1 à J+1 (27 patients), soit un placebo dans le groupe contrôle (33 patients). Ils ont mesuré leur iodurie et ont réalisé une scintigraphie ^{99m}Tc quatre et douze semaines après la coronarographie. Dans le groupe contrôle, l'iodurie était augmentée et la fixation à la scintigraphie ^{99m}Tc diminuée et ils ont

objectivé trois cas d'hyperthyroïdie subclinique. Dans le groupe traité, l'iodurie et la fixation à la scintigraphie ^{99m}Tc étaient normales, un seul cas d'hyperthyroïdie a été objectivé mais le patient avait eu une autre injection d'iode sans préparation quinze jours après la coronarographie.

L'administration de ce type de prévention, outre la question de son efficacité, pose la question de son innocuité. Les effets secondaires des antithyroïdiens de synthèse sont bien connus. Outre, la redoutée mais très rare anémie aplasique, retenons l'agranulocytose (0.3-0.6% des cas) et les toxicités hépatiques. Le perchlorate présente également des effets secondaires hématologiques qui ont été longtemps redoutés mais qui semblent aujourd'hui moindre qu'avec les antithyroïdiens de synthèse classiques, pourvu qu'on respecte des posologies inférieures à 1g/j et des durées courtes de traitement (8). D'autre part, le perchlorate apparaît comme plus efficace pour prévenir les surcharges iodées. Reste le problème de sa disponibilité puisqu'on ne le retrouve qu'en pharmacie hospitalière. L'utilisation d'un traitement combiné reste possible dans les cas les plus à risque.

EN PRATIQUE

Différents algorithmes ont été proposés et en général chaque institution hospitalière dispose de son propre schéma.

Récemment, Hudzik *et al.* (1) ont proposé ce schéma à utiliser chez les patients à haut risque :

- avant un examen électif: perchlorate 300 mg 3x/j (J-1 à J+8 à 14) et/ou thiamazole 30 mg/j (J-1 à J+14) ;
- avant un examen en urgence: perchlorate 800 mg avant l'examen puis 300 mg 3x/j pendant 8-14 jours ou thiamazole 30 mg/j (J1 à J+14).

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, le schéma suivant a été retenu :

- perchlorate de Na (sous forme d'Irenat® 300mg/ml) soit 20 gouttes (équivalent à 400mg de KClO₄) ½ h avant l'examen puis 20 gouttes 2x/j pendant 3 à 5 jours. Le perchlorate est également disponible sous forme intraveineuse (ampoule de 400mg) ;
- si les patients sont déjà traités par antithyroïdiens de synthèse, la dose de ceux-ci peut être doublée la veille, le jour de l'injection, le lendemain et surlendemain.

Retenons toutefois qu'il s'agit d'un schéma empirique qui nécessiterait d'être validé par des études complémentaires.

CONCLUSIONS

Avec la généralisation de l'utilisation de produits de contraste iodés, il est important que les généralistes, radiologues, cardiologues ou endocrinologues, connaissent leurs effets secondaires potentiels sur la fonction thyroïdienne. Outre l'utilisation accrue de ces produits, le vieillissement de la population risque d'entraîner une majoration de l'incidence des hyperthyroïdies secondaires. Cela doit conduire à une réflexion de la part du prescripteur et de l'opérateur avant la réalisation de l'examen quant à son utilité et si nécessaire une alternative à l'injection de produit de contraste doit être discutée chez les patients à haut risque, (« *Primum non nocere* »).

C'est également dans cette population qu'il est utile de discuter de l'indication d'une prévention. À l'ère de l'« Evidence-Based Medicine », on dispose toutefois de peu d'études pour nous guider dans le choix et la durée de ces traitements. On peut toutefois raisonnablement retenir l'utilisation du perchlorate dans les institutions hospitalières ou des antithyroïdiens de synthèse si le perchlorate n'est pas disponible. Une fois de plus les bénéfices et les risques attendus devront être soigneusement pesés. Si l'indication d'une prévention n'est pas retenue, une surveillance clinique et biologique pourra être proposée.

RÉFÉRENCES

- (1) Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Radio-induced thyroid dysfunction: is it common and what we should do about it? *Clin Endocrinol* 2014; 80:322-327.
- (2) Van der Molen A.J, Thomsen H, Morcos S. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol* 2004; 14:902-907.
- (3) Rhee C.M, Bahn I, Alexander E.K, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2012; 172:153-159.
- (4) Roti E, degli Uberti E. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001; 11:493-500.
- (5) Özkan S, Oysu AS, Kayatas K, Demirtunç R, Eren M, Uslu H *et al.* Thyroid functions after contrast agent administration for coronary angiography: a prospective observational study in euthyroid patients. *Prospektif Bir Gozlemsel Calis* 2013 ; 13(4):363-369.
- (6) Nolte, Muller R, Siggelkow H., Emrich D, Hufner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:337-341.
- (7) Fritzsche H, Benzer W, Furlan W, Hammerle D, Langsteger W, Weiss P. Prevention of iodine-induced hyperthyroidism after coronary angiography. *Acta Med Austr*; 1993 20(1-2):13-7.
- (8) Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev* 1998 ; 50:89-105.

Correspondance

Dr. S. THILMANY ou Pr. D. MAITER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'endocrinologie et nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles.

E-mail : sarah.thilmany@uclouvain.be;
E-mail : dominique.maiter@uclouvain.be



Certificat

Tous les lecteurs de glycémie **CONTOUR® NEXT** de Bayer
ont satisfait à toutes
les exigences de la norme **ISO 15197:2013***
(L'étiquetage final est actuellement réalisé)

- **CONTOUR® XT**
- **CONTOUR® NEXT**
- **CONTOUR® NEXT USB**
- **Contour® NEXT LINK**

Les études ont démontré que les exigences de précision de la norme ISO 15197:2013 ont été atteintes, aussi pour des limites d'erreur de précision encore plus sévères de $\pm 10\%$ ou ± 10 mg/dL^{1,2,3,4,**}



Tous les lecteurs de la famille **CONTOUR® NEXT** utilisent
la même tigette **CONTOUR® NEXT**



Michael Kloss
Global Head Diabetes Care Commercial Operations
Bayer Diabetes Care

Dr. David Simmons
Global Head Clinical & Medical Affairs
Bayer Diabetes Care

* As assessed by LRQA, designated as a notified body for medical devices. The meters shown on this page are not available in all markets.

** The International Organization for Standardization (ISO) 15197:2013 standard requires 95% of results to fall within ± 15 mg/dL of reference values in the lab and in the hands of the users for blood glucose concentrations <100 mg/dL and within $\pm 15\%$ of reference values in the lab and in the hands of the users for blood glucose concentrations ≥ 100 mg/dL, AND 99% of individual glucose measured values should fall within Zones A and B of the Parkes-Consensus Error Grid.¹

References:

1. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2013.
2. Bernstein R, Parkes JL, Goldy A, et al. A new test strip technology platform for self-monitoring of blood glucose. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(5):1386-1399.
3. Harrison B et al. Accuracy Evaluation of a New Platform of Blood Glucose Monitoring Systems With the CONTOUR@NEXT Test Strip. Poster presented at: 12th annual meeting of the Diabetes Technology Society (DTS); November 8-10, 2012; Bethesda, Maryland.
4. Data on file



Contour
next



Avançons ensemble

*Avec une gamme de lecteurs adaptés
à votre style de vie*



**DÉJÀ CONFORME
À LA NOUVELLE NORME
ISO 15197:2013***

La Famille FreeStyle
La liberté est à vous

* La gamme FreeStyle est déjà conforme aux critères
d'exactitude de la norme ISO 15197:2013



FreeStyle

This document is a reference baseline. Information
contained herein is for distribution outside of the US
ONLY. This document requires local regulatory and
legal approval prior to use and distribution.
© 2012 Abbott ADCFSGN01EE-12a13F

 **Abbott**
A Promise for Life

PRISE EN CHARGE EN PREMIÈRE LIGNE DE L'ENFANT PRÉSENTANT UNE PETITE TAILLE *

Ph. Lysy, Ch. Brunelle, V. Beauloye ⁽¹⁾

First-line management of the child with short stature

Pediatric consultation is frequently sought out for short stature. Identifying patients who would require follow-up is complicated by a variety of individual growth trends, which are influenced among others by the family history and pubertal profile, and the child's nutritional status and health. Most suggestive signs of growth pathology can be detected by taking the family medical history or conducting the child's clinical examination. The use of both validated measurement tools, such as the definition of small child stature, growth rate, target size, and appropriate reference tools will be key elements in the assessment of a child with short stature. This first-line management is to either direct the child towards specialized monitoring or reassure the family that the child is growing according to parental growth profile.

KEY WORDS

Child, short stature, growth, prediction, family history, multidisciplinary

La petite taille est un motif de consultation fréquent en pédiatrie. L'identification du patient nécessitant un suivi est rendue difficile par la variété des évolutions individuelles de croissance. Celles-ci sont influencées entre autres par l'histoire familiale et son profil d'évolution pubertaire, le *status* nutritionnel et la santé de l'enfant. La plupart des signes suggestifs d'une pathologie de la croissance pourront être dépistés à l'anamnèse ou l'examen clinique. Par la suite, l'utilisation d'outils de mesure validés (définition de petite taille, vitesse de croissance, taille cible, etc.) et l'usage de référentiels adéquats seront des éléments clés dans la mise au point de l'enfant de petite taille. Cette prise en charge de première ligne permettra d'orienter vers un suivi spécialisé, ou de rassurer l'enfant grandissant en concordance avec le profil de croissance familiale.

INTRODUCTION

La petite taille et le retard de croissance staturo-pondérale nécessitent un dépistage précoce et efficace en tant qu'indicateurs potentiels de mauvaise santé. En effet, une origine pathologique au problème de croissance est retrouvée chez 20% des enfants ayant une taille inférieure au percentile 3 et chez environ 50% des enfants dont la taille est inférieure à 3 déviations standards (DS) en-dessous de la moyenne (communément noté -3 DS) (1).

Malgré l'absence de guidelines internationales uniformes dans la prise en charge des anomalies de la croissance, l'approche diagnostique sera facilitée en considérant deux questions cardinales : a) quels sont les critères à utiliser afin d'identifier les enfants nécessitant un monitoring de croissance et/ou un bilan complémentaire ?; b) quels sont les outils de première ligne à utiliser dans l'approche diagnostique initiale ?

En sachant qu'un diagnostic de présomption peut souvent être effectué sans recours aux investigations paracliniques, l'identification des patients à risque et l'utilisation d'outils diagnostiques de base permettront l'orientation vers un suivi organisé en pédiatrie générale ou vers des centres pédiatriques de référence.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

L'évaluation de la taille de l'enfant, mesurée de manière appropriée (**Figure 1**) en utilisant un matériel calibré, est obtenue par comparaison à une population de référence qui correspond dans les meilleurs cas à l'origine ethnique du patient, ou par défaut à un référentiel standard (par ex : courbes du CDC ou de Flanders). Exprimée en percentiles ou en score de DS, il est admis par commodité que la petite taille correspond à une valeur inférieure au percentile 3 ou à -2 DS (qui correspond en réalité au percentile 2).

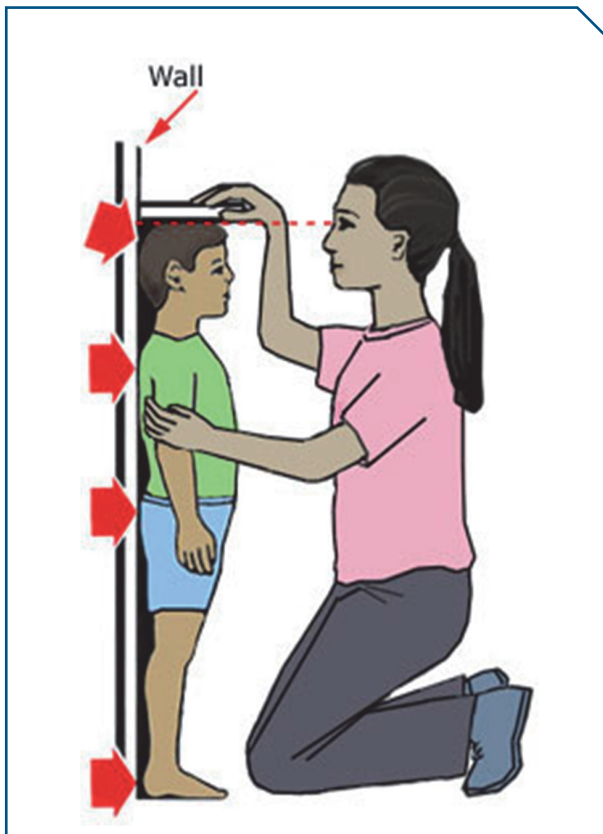


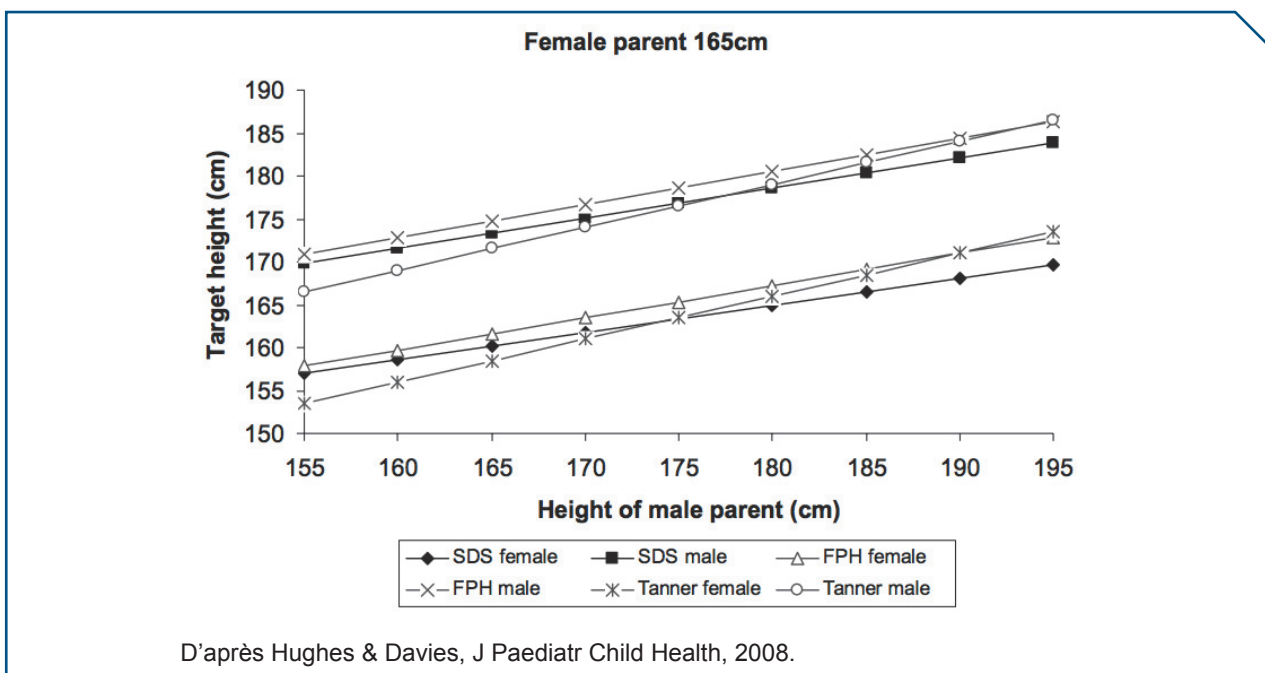
Figure 1 : Principe de mesure de l'enfant (> 2 ans) au moyen d'une toise

L'enfant de plus de 2 ans est mesuré en position debout avec une toise calibrée, pieds nus et joints contre la toise, avec 4 points d'appui (talons, fesses, dos, occiput) et en assurant un l'horizontalité de l'axe transversal de la tête.

Afin de corrélér la valeur de taille avec l'état de croissance de l'enfant et son origine familiale, il est nécessaire d'obtenir deux données supplémentaires : la vitesse de croissance et la taille cible.

La vitesse de croissance est obtenue à partir de 2 mesures de taille idéalement espacées de plus de 6 mois, via la formule $\left\{ \frac{\text{taille (cm) au temps 2} - \text{taille (cm) au temps 1}}{\text{intervalle (jours)}} \times 365 \right\}$. Chez l'enfant prépubère âgé de 4 ans à 10 (filles) ou 11 ans (garçons), la vitesse de croissance s'étend d'environ 4-4.5 cm/an (-2 DS) à 8-9 cm/an (+2 DS), selon les courbes de références utilisées en Belgique (2). Une vitesse de croissance inférieure au percentile 10 ou -1.3 DS indique une anomalie de croissance. Il est néanmoins utile de rappeler qu'environ 15% des enfants ayant des parents de petite taille auront une vitesse de croissance inférieure au percentile 10. La vitesse de croissance est un bon indicateur de l'état de santé actuel du patient, surtout à l'âge prépubère (cf. infra), et une valeur pathologique nécessite un suivi et/ou un bilan même si la taille mesurée est dans les limites de la normale pour l'âge.

La taille cible est calculée à partir de la taille – idéalement mesurée – des parents, et évaluée classiquement selon la méthode de Tanner en ajoutant 6.5 cm à la taille parentale moyenne pour un garçon, ou en soustrayant 6.5 cm à cette taille moyenne pour une fille. Cette méthode de calcul est fiable aux tailles parentales se situant dans les normes, mais entraîne une sous-estimation en cas de petite taille parentale (Figure 2) et probablement une surestimation en cas de grande taille parentale (3). Dans le but d'affiner l'évaluation du *status* de taille familiale, de nouvelles formules pour le calcul de la taille cible ont été élaborées



D'après Hughes & Davies, J Paediatr Child Health, 2008.

Figure 2 : Modèles de prédictions de la taille cible

Bien qu'aucune méthode ne soit exempte de biais, la méthode de Tanner sous-évalue systématiquement la taille cible en cas de parents de petite taille. Dans ce modèle-ci, la taille de la maman est fixée à 165 cm.

(ex : Hermanussen & Cole), mais leur utilité en routine clinique nécessite validation. Aussi, étant donné la tendance séculaire à une plus grande taille, un facteur de correction est apposé à la formule dans certains pays, comme c'est le cas aux Pays-Bas où une correction de +4,5 cm/30 ans est utilisée.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic différentiel des petites tailles est vaste et se distingue en trois catégories : primaire (atteinte des cartilages de croissance), secondaire, ou idiopathique (**Tableau 1**). La petite taille idiopathique peut être subdivisée en familiale ou non familiale, selon la concordance de la taille de l'enfant avec celle des parents. Si la petite taille idiopathique familiale est souvent une entité rassurante, une approche clinique fouillée permettra de reconnaître les familles qui transmettent un trait génétique dominant (cf. infra). La petite taille idiopathique non familiale est un terrain plus propice à l'identification de phénotypes récessifs ou de pathologies rares, et de ce fait nécessite un suivi spécialisé approfondi et une approche multidisciplinaire.

L'affinement du diagnostic différentiel des petites tailles requiert une enquête clinique que l'on peut subdiviser en trois étapes.

1) Histoire médicale, personnelle et familiale, incluant : arbre généalogique, origine ethnique et consanguinité des parents, taille des parents, pattern pubertaire des parents (âge des premières règles chez la maman et de l'accélération de la croissance chez le papa), antécédents de petite taille dans la famille, courbes de croissance (taille et poids) du patient (données ONE, visites médicales scolaires, etc.), caractéristiques des périodes prénatale (grossesse spontanée ou obtenue par FIV, monitorings, échographies morphologiques, médicaments, infections), périnatale (auxologie, présentation du fœtus, césarienne) et néonatale (adaptation néonatale, hypoglycémies, ictère, tonus, alimentation).

L'anamnèse familiale permet de déterminer s'il y a un risque de pathologies à forte pénétrance familiale comme le retard pubertaire, l'excès d'androgènes chez la fille (qui se traduit par une pubarchie prématurée et éventuellement par une petite taille adulte) ou des pathologies thyroïdiennes (thyroïdite d'Hashimoto).

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) (petite taille ± petit poids à la naissance), ou 'small for gestational age', a souvent une origine connue (dopplers utérins pathologiques, maladie maternelle, etc). En l'absence d'explication, une origine génétique à la petite taille doit être considérée comme une option diagnostique, surtout lors de signes dysmorphiques (ex: microcéphalie).

L'anamnèse personnelle globale et la revue des systèmes seront complétées par les éléments suivants vu leur intérêt nosologique : développement psycho-moteur (anomalies

chromosomiques, syndromes, maladies métaboliques) ; ressemblance de l'enfant par rapport aux parents (dysmorphie) ; fatigue (anémie, maladie cœliaque, maladie inflammatoire intestinale, pathologie rénale, hypocorticisme, hypothyroïdie) ; hypotonie, ronflements (Prader-Willi) ; troubles nutritionnels (Silver-Russell, Prader-Willi) ; performances scolaires (anomalies chromosomiques, syndromes, dysthyroïdie).

2) Examen clinique, incluant entre autres : taille en position couchée (<2 ans) ou debout (moyennée sur trois mesures), poids, BMI, PC, taille assise (pour courbes de référence anglaises, voir (4)), envergure (presque similaire à la taille), stade de Tanner, fréquence cardiaque, tension artérielle, recherche de disproportions des membres (1^e et 2^e segments).

L'accent sera porté sur la recherche de signes de dysmorphie ou de disproportion des membres, car ceux-ci permettent dans certains cas de reconnaître des syndromes ou anomalies génétiques, comme celles du gène SHOX qui sont héritées de manière autosomique dominante et peuvent être responsables d'un tableau de petite taille familiale (**Tableau 2**). En outre, certains signes cliniques sont suggestifs de pathologies affectant la croissance, entre autres : bosses frontales et hypoplasie du segment facial moyen (déficience en hormone de croissance), goitre (Hashimoto), cryptorchidie (hypogonadisme), micropénis (hypogonadisme, hypopituitarisme), ballonnement abdominal (maladie cœliaque), signe de Trousseau (pseudohypoparathyroïdie), pâleur (anémie, maladie de Crohn, insuffisance rénale), hépatomégalie (maladie de surcharge, hépatopathie), troubles visuels (tumeur de la région hypophysaire), faciès lunaire et pléthorique (syndrome de Cushing).

L'itinéraire de croissance staturale peut s'avérer difficile à évaluer chez le nourrisson. Il est généralement admis que l'enfant en bas âge peut présenter de manière physiologique deux changements de canal de croissance dans les 2-3 premières années de vie. Il est utile de rappeler que le *status* nutritionnel est un déterminant clé de la croissance du nourrisson (**Figure 3**). Toute pathologie ayant une répercussion sur l'appétit, même banale (ex : bronchiolite), pourra modifier l'évolution staturale de l'enfant à cet âge. L'hormone de croissance influence la vélocité de croissance essentiellement après l'âge de 1 an. De fait, les enfants atteints de déficit isolé en hormone de croissance ont un poids et une taille normaux à la naissance. À partir de l'âge de 4 ans, le canal de croissance auquel la taille de l'enfant correspond est fixé, y compris pour les RCIU qui présentent leur croissance de rattrapage ('catch-up' growth) dans les premières années de vie.

Le poids est un paramètre capital d'investigation car il influence l'évolution de la croissance à tout âge. Alors que la stagnation pondérale (par ex. en cas de pathologie intestinale, RCIU, maladie métabolique) affecte la vitesse

Tableau 1 : Diagnostic différentiel de la petite taille

Retard de croissance primaire (= anomalies des cartilages de croissance).	
Petite taille syndromique	Syndrome de Cornelia de Lange Syndrome de DiGeorge Syndrome de Down Syndrome de Noonan Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Rubinstein-Taybi Syndrome de Seckel Syndrome de Silver-Russell Syndrome de Turner
RCIU sans rattrapage	Etiologie maternelle : anomalie placentaire, médicaments, tabagisme, alcool, drogues Etiologie foetale : infection prénatale Idiopathique
Dysplasie osseuse (= Maladie osseuse constitutionnelle)	Hypo- et Achondroplasie Dyschondrostéose (Leri-Weill ou autre anomalie du gène SHOX) Maladie de surcharge (ex : Mucopolysaccharidose) Ostéogenèse imparfaite
Retard de croissance secondaire	
Carence nutritionnelle	
Pathologie chronique sévère	Maladie pulmonaire (mucoviscidose), cardiaque, hépatique, digestive (maladie coeliaque, Crohn), hématologique (anémie chronique), rhumatologique (polyarthrite juvénile) ou rénale Maladie métabolique Anomalie du métabolisme phosphocalcique (ex : pseudohypoparathyroïdie)
Déficit en hormone de croissance	a. idiopathique b. congénital Génétique (gènes HESX1, PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, GHRHR, GH) : déficit en GH isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires Associé à un syndrome malformatif : anomalie de la ligne médiane, syndrome de la selle turcique vide,... c. acquis - Tumeur intracrânienne (ex : craniopharyngiome) - Post-traumatisme crânien Infection du SNC Maladie granulomateuse (ex: Histiocytose) Radiothérapie
Autres anomalies de l'axe GH - IGF1	GH bioinactive Résistance à la GH (anomalie du récepteur) Anomalie du métabolisme post-récepteur de la GH (déficience en STAT5B) Déficience en ALS (acide-labile subunit) Déficience ou résistance en IGF-1
Autres pathologies endocriniennes	Cushing, hypothyroïdie (petite taille dans l'enfance) Puberté précoce, hyperplasie congénitale des surrénales, adrénarche prématurée (petite taille à l'âge adulte, par accélération de la maturation osseuse)
Psychosocial	Anorexie mentale Dépression
Iatrogène	Glucocorticoïde (oral, inhalé, ...) Chimiothérapie, radiothérapie
Petite taille idiopathique (Familiale ou non familiale)	

Tableau 2 : Signes dysmorphiques chez l'enfant de petite taille permettant d'orienter vers un diagnostic syndromique

Signe dysmorphique		Syndrome associé
Tête		
	Faciès triangulaire	Silver-Russell
	Faciès elfique	Williams
	Faciès 'oiseau'	Seckel
	Synophris	Cornelia de Lange
	Hypertélorisme	Noonan
	Epicanthus	Down
	Fentes palpébrales inversées	Down
	Nez court et narines antéversées	Smith-Lemli-Opitz
	Nez large	Noonan
	Bouche en chapeau de gendarme	Williams
	Oreilles bas implantées et rétroversées	Turner
	Oreilles décollées et mal ourlées	Noonan
	Fente palpébrale, incisive unique	Déficience GH, hypopituitarisme
	Ptosis	Aarskog, Dubowitz, Noonan, Turner
	Télangiectasie	Bloom
	Palais ogival	22q11 deletion syndrome, SHOX, Turner
Téguments		
	Absence de tissu adipeux	Lépréchaunisme
	Naevi multiples, dysplasie unguéale, cou palmé	Turner
	Hirsutisme (naissance)	Coffin-Siris, Cornelia de Lange
Thorax/tronc		
	Pectus excavatum, mamelons inversés et écartés	Turner
	Scoliose	Turner
Coeur		
	Valve aortique bicuspidée, coarctation de l'aorte	Turner
	Canal atrio-ventriculaire	Down
	Sténose de la valve pulmonaire	Noonan
Membres		
	Asymétrie	Silver-Russell
	Disproportion	Dysplasies squelettiques
	Déformation de Madelung	Leri-Weill, SHOX, Turner
	Clinodactylie	Silver-Russell
	Hypoplasie 4 ^e /5 ^e méta-tarsiens/carpiens	Turner, pseudohypopituitarisme
	Pouces et orteils larges	Rubinstein-Taybi
	Cubitus valgus	Turner, Noonan
Organes génitaux externes		
	Ambiguïté	Dysgénésie gonadique mixte, mosaïcisme 46,XY/45X, Smith-Lemli-Opitz, Aarskog
	Cryptorchidie	Noonan, Prader-Willi, Rubinstein-Taybi
	Hypogonadisme	Robinow, Smith-Lemli-Opitz, Prader-Willi
	Micropénis	Déficience en GH, hypopituitarisme, Prader-Willi

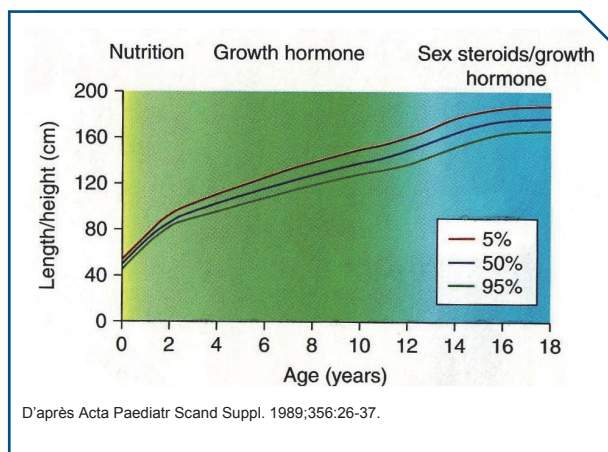


Figure 3 : Influences nutritionnelles et hormonales aux différents stades de croissance

La nutrition est en grande partie responsable de la croissance infantile. L'hormone de croissance est le principal garant de la croissance après l'âge de 1 an, et agit ensuite en association avec les hormones sexuelles pour assurer la croissance pubertaire. Les hormones thyroïdiennes influencent la croissance à tout âge. D'après Kalberg J. Acta Paediatr Scand Suppl. 1989; 356:26-37.

de croissance via entre autres un effet sur la production hépatique d'IGF-1, l'obésité entraîne une accélération de la vitesse de croissance et une maturation excessive de l'âge osseux. A l'inverse, l'enfant obèse dont la taille est inférieure à la prédiction (taille cible) et ayant une faible vélocité de croissance est suspect d'une pathologie (hormonale ou autre).

Le stade de Tanner est un élément déterminant de l'évaluation auxologique chez l'adolescent, car il reflète la production d'hormones sexuelles qui influencent l'amplitude de la sécrétion d'hormone de croissance et également la maturation des cartilages de croissance (dans les deux sexes, ce sont les œstrogènes qui agissent sur les chondrocytes épiphysaires). Un déclenchement de puberté avancé ou tardif mais restant dans les normes (8-13 ans chez la fille, 9-14 ans chez le garçon) entraînera une modification de la vitesse de croissance (accélération ou décélération), sans suggérer systématiquement un caractère pathologique. Afin d'orienter la démarche clinique, il est utile d'intégrer le profil d'évolution pubertaire des parents.

3) Examens paracliniques de première ligne.

Le panel standard d'éléments que nous proposons de contrôler à la biologie initiale est repris au **Tableau 3**. Malgré l'absence de consensus international à ce niveau, il s'agit du panel sanguin qui présente *a priori* le meilleur rapport coût/efficacité en termes de dépistage des maladies les plus couramment observées chez l'enfant de petite taille. Ce panel sera élargi en fonction des éléments et signes récoltés lors de l'anamnèse et de l'examen clinique.

Le *screening* de la maladie cœliaque reste important en routine vu que la probabilité de dépister la maladie chez

des enfants de petite taille sans symptômes gastro-intestinaux est de 2 à 8%, et que ce risque s'élève à 19-59% si d'autres causes de petite taille sont exclues (5). Le dosage concomitant des IgA est recommandé vu le risque de déficience (7-10%) rendant le test ininterprétable. Malgré tout, un dosage positif des IgA anti-transglutaminase nécessite un avis spécialisé avant toute intervention ou régime d'éviction, car le diagnostic peut s'avérer délicat et requiert parfois une analyse histologique duodénale. De même, le *screening* de la fonction rénale est utile en première ligne étant donné la fréquence des cas monosymptomatiques (petite taille) d'acidose tubulaire rénale (6).

En ce qui concerne le bilan hormonal, l'IGF-1 est le premier dosage à réaliser afin d'évaluer l'axe somatotrope (GHRH – GH – IGF-1). *A contrario*, le dosage de GH plasmatique isolé n'a aucun intérêt dans le contexte d'une discrimination diagnostique de petite taille, vu le caractère pulsatile de sa sécrétion. Néanmoins, l'interprétation du taux d'IGF-1 doit être réalisée en tenant compte des normes disponibles en fonction de l'âge et du sexe, mais aussi des caractéristiques cliniques du patient (**Tableau 4**): *status* nutritionnel, *status* thyroïdien et hépatique, et surtout *status* pubertaire, car les stéroïdes sexuels influencent la production hépatique d'IGF-1 (7). L'axe thyroïdienne s'évalue par le dosage de la TSH et de la T4 libre (la T3 libre étant dosée dans des contextes spécifiques). L'hypothyroïdie peut se déclarer par un arrêt de la croissance comme unique symptôme, et sa prise en charge nécessite dans tous les cas un avis spécialisé, urgent dans le contexte du nourrisson. Le dosage du cortisol est peu utile en première ligne sauf en cas de signes suggestifs d'excès (aspect Cushingoïde) ou de défaut de sécrétion (fatigue, hypotension artérielle, pigmentation anormale). Si ce dosage est prescrit, il doit être réalisé dans de bonnes conditions (à jeun, avant 9:00 du matin). L'hypercorticisme, rarissime chez l'enfant, se diagnostique via une cortisolurie de 24h (échantillon acidifié). Le dosage des gonadotrophines (LH et FSH) ne présente pas d'intérêt clinique après l'âge de 6 mois, et ce jusqu'à la puberté. Seul le dosage de la FSH peut être utile en seconde ligne comme indice d'une dysgénésie gonadique dans le syndrome de Turner. Le diagnostic de puberté est avant tout clinique et s'identifie par l'apparition des seins chez la fille et le développement testiculaire chez le garçon (la pilosité pubienne n'étant pas en soi une indication de puberté).

La réalisation d'un âge osseux apporte des éléments précieux qui sont confrontés à l'image clinique. La détermination de la maturation osseuse peut permettre de confirmer ou non une altération de la vitesse de croissance. Par exemple, l'âge osseux sera avancé en cas d'accélération de croissance (due par exemple à une puberté avancée/précoce, un excès d'androgènes, ou une hyperthyroïdie) et retardé en cas de ralentissement de croissance (en cas de retard pubertaire, de déficience en hormone de croissance ou d'hypothyroïdie). L'âge osseux permet parfois également d'observer une ostéopénie (suggestive par exemple de déficience en vitamine D ou en hormone de croissance, ou d'hypercorticisme) ou une malformation osseuse (ex :

Tableau 3 : Analyses sanguines initiales chez l'enfant de petite taille

Analyse	Pathologies recherchées
Hémoglobine, hématocrite, VGM, CRP, formule leucocytaire, plaquettes	Anémie, maladies inflammatoires de l'intestin, maladies de système
Urée, créatinine, sodium, potassium, bicarbonate, chlorure	Pathologies rénales, tubulopathies
Calcium, phosphore	Tubulopathies, pseudohypoparathyroïdie
Fer, ferritine	Malabsorption, carence nutritionnelle
IgA anti-transglutaminase	Maladie coeliaque
IGF-1	Déficiência en GH
TSH, T4 libre	Hypothyroïdie
Prolactine	Prolactinome
25-OH-vitamine D	Carence en vitamine D, malabsorption
GOT, GPT, γ GT	Atteinte hépatocellulaire
Caryotype (chez fille avec taille < -2 SDS)	Turner

Tableau 4 : Indices anamnestiques, cliniques et paracliniques indiquant la possibilité d'un diagnostic de déficience en GH

Étapes de la démarche clinique	Indices
Anamnèse	Accouchement traumatique Période néonatale : hypoglycémies, ictère prolongé, micropénis
	Irradiation crânienne Traumatisme crânien Infection du système nerveux central
	Consanguinité ou histoire familiale de déficience en GH
Clinique	Anomalie de la ligne médiane
	Très petite taille (< -3 SDS) Petite taille (< -2 DS) + VC < -1 DS pendant plus d'1 an VC < -2 DS pendant plus d'1 an VC < -1.5 DS pendant plus de 2 ans
	Signes de lésion intracrânienne
Biologique	Signes de déficience hormonale multiple
	Taux bas d'IGF-1

dyschondrostéose dans le Turner ou l'haploinsuffisance du gène SHOX).

Un caryotype (bandes Giemsa sur culture lymphocytaire) sera prélevé chez la jeune fille qui présente un décrochage statural afin d'exclure un syndrome de Turner, a fortiori lors de signes ou symptômes cliniques suggestifs (cubitus valgus, otites à répétition, palais ogival, naevi, etc.). Néanmoins, les monosomies X en mosaïque peuvent donner des formes cliniques frustrées et l'absence

de signes cardinaux ne doit pas exclure le caryotype classique. Celui-ci sera également considéré en deuxième ligne chez le garçon présentant un tableau de petite taille idiopathique.

Enfin, un test de la sueur n'est indiqué qu'en cas de signes ou symptômes suggestifs d'une mucoviscidose, car la cassure de croissance staturo-pondérale n'a pas de valeur prédictive suffisante pour ce diagnostic.

CONCLUSION

Le panel nosologique des maladies affectant la croissance étant très large – du plus floride (ex : pathologie tumorale) au plus discret (ex : monosomie X en mosaïque), il est souvent difficile pour le clinicien d'identifier le patient malade (ou affecté génétiquement) parmi la foule des individus sains présentant des phénotypes 'variants', eux-mêmes le fruit de polymorphismes génétiques de nature encore largement inconnue. En l'absence d'algorithmes diagnostiques validés, c'est l'intégration des données

anamnestiques, cliniques et paracliniques de première ligne qui permettra de dépister l'enfant de petite taille suspect de présenter un substratum pathologique à sa condition de croissance. L'usage de critères cliniques validés (taille, vitesse de croissance, taille cible) orientera vers un suivi en consultation de pédiatrie générale, ou vers un centre de référence pour réalisation d'une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire.

RÉFÉRENCES

1. Hulse JA. Referral Criteria for Growth Screening. *J Med Screen* 1995; 2:168–70.
2. Tanner JM and Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170.
3. Wright CM, Cheetham TD. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height. *Arch Dis Child* 1999; 81:257–60.
4. Fredriks AM, van Buuren S, van Heel WJ, Dijkman-Neerinx RH, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/ height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child* 2005; 90:807–812.
5. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res* 2009; 72(4):206-17.
6. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 1992; 121:233–241.
7. Peters CJ, Dattani MT. How to use insulin-like growth factor 1 (IGF1). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 97(3):114-8.
8. Cheetham T, Davies JH. Investigation and management of short stature. *Arch Dis Child* 2014; 99:767–771.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Unité d'Endocrinologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

NOTES

- * Cet article a été publié dans la revue *Percentile 20-1* parue le 28 février 2015.

Correspondance

Pr. PHILIPPE LYSY

Université catholique de Louvain,
Cliniques universitaires Saint Luc
Unité d'Endocrinologie Pédiatrique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-amil : philipe.lysy@uclouvain.be

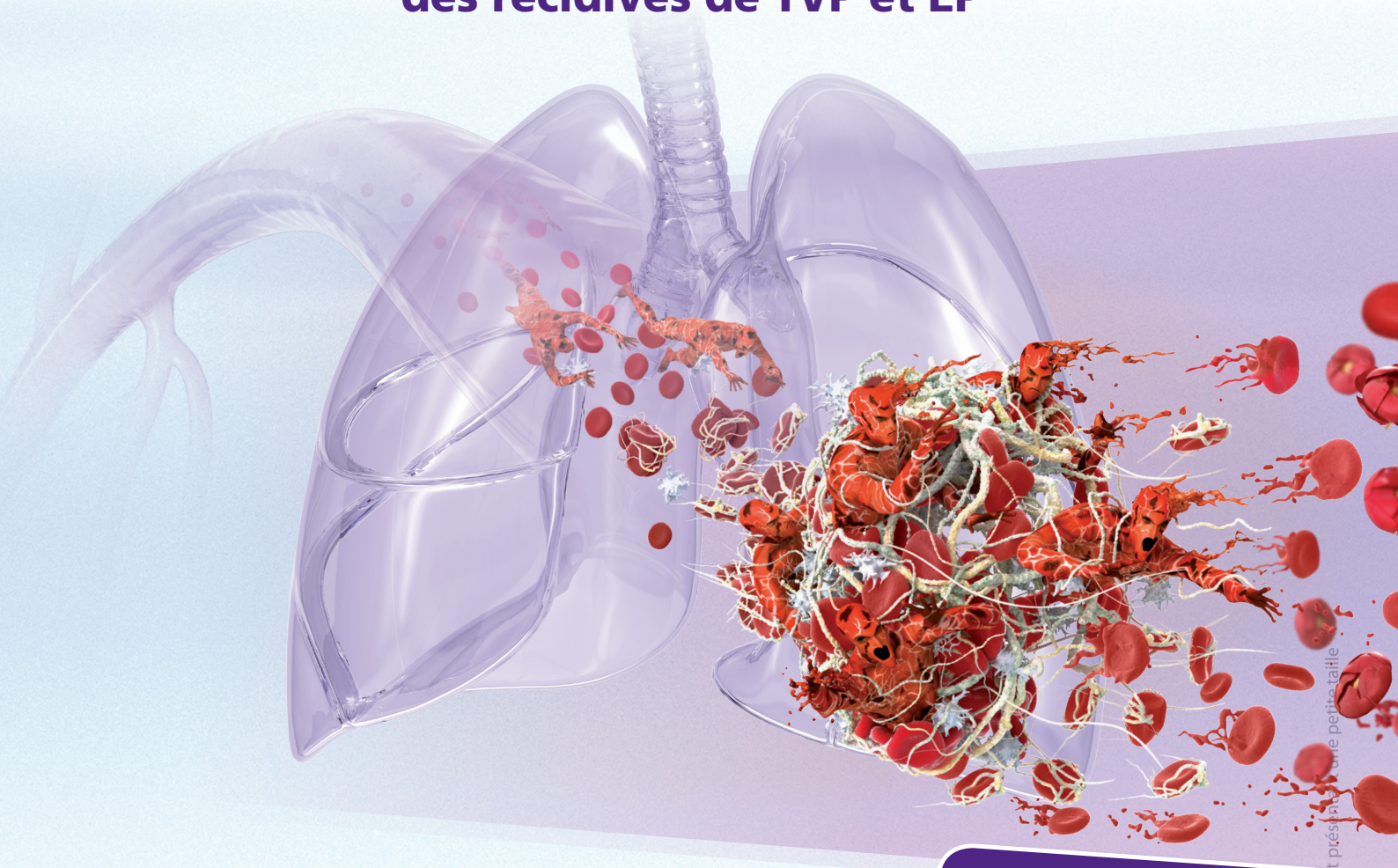
1^{er} anti-Xa direct par voie orale



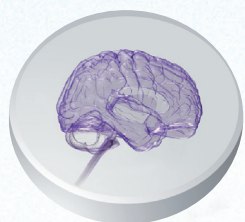
Le NACO le plus prescrit au monde¹

NOUVEAU REMBOURSEMENT

**Traitement de l'EP et prévention
des récurrences de TVP et EP²**



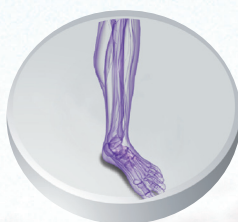
**Xarelto[®],
désormais 4 indications remboursées**



Prévention des AVC et
des embolies systémiques²



Prévention des ETEV
en cas de chirurgie
orthopédique²



Traitement des TVP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une TVP aiguë²



Traitement des EP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une EP aiguë²

**NOUVEAU
REMBOURSEMENT**

Prise en charge en première ligne. ¹ Il est prescrit dans une petite taille.

BILAN ET TRAITEMENT D'UNE GYNÉCOMASTIE

L. Nobile, D. Maiter

Evaluation and treatment of gynecomastia

Despite its frequency in the general population, gynecomastia is an underestimated clinical condition that can affect men at any period of their life. In most cases, it is a benign condition that tends to regress spontaneously. However, it may also be the manifestation of a more severe disease, such as cirrhosis, hypogonadism, hyperthyroidism, or testicular tumor. Gynecomastia must be differentiated from adipomastia, also known as pseudogynaecomastia, and breast carcinoma, which is very rare in men. This article sought to review the main causes, evaluation tools, and treatment options for this condition that can lead to major cosmetic discomfort.

KEY WORDS

Gynaecomastia, testicular tumor, estrogens, androgens, tamoxifen

La gynécomastie est une problématique assez méconnue dans la population générale et ce bien qu'elle soit fréquente et puisse toucher les hommes à toutes les périodes de la vie. Le plus souvent, il s'agit d'une manifestation bénigne qui peut régresser spontanément. Elle peut toutefois être le symptôme révélateur d'une maladie plus sérieuse comme une cirrhose, un hypogonadisme, une hyperthyroïdie ou une tumeur testiculaire. Il faut aussi différencier la gynécomastie d'une simple adipomastie ou du rare cancer du sein chez l'homme. Le but de cet article est de revoir les principales causes, les outils du diagnostic différentiel et les possibilités de traitement de la gynécomastie qui peut aussi parfois occasionner une gêne esthétique importante.

La gynécomastie est une augmentation du volume de la glande mammaire chez l'homme (**Figure 1**). Elle peut-être uni- ou plus souvent bilatérale et est douloureuse dans 40% des cas, principalement durant les premiers mois après son apparition (1-4). Elle est diagnostiquée cliniquement par la palpation d'un disque de tissu glandulaire, de consistance élastique à ferme, d'au moins 0,5 cm de diamètre, habituellement centré sur le mamelon. Il faut la distinguer de l'adipomastie (ou pseudo-gynécomastie) qui est une accumulation locale de tissu graisseux au niveau de la poitrine, en particulier chez les sujets en surpoids. Lors de la palpation d'une adipomastie, on ne palpe pas de masse tissulaire bien délimitée, contrairement à la gynécomastie. Le cancer du sein, rare chez l'homme (0.2% des cancers), est unilatéral, le plus souvent excentré, de consistance dure et adhérent à la peau ou aux plans profonds. Il est parfois associé à une petite rétraction du mamelon, un écoulement ou à des adénopathies axillaires.



Figure 1. Gynécomastie bilatérale typique chez un adolescent.

ÉTIOLOGIE DE LA GYNÉCOMASTIE

Une gynécomastie survient habituellement suite à une altération, passagère ou permanente, chez l'homme de la balance entre l'action des œstrogènes et celle des androgènes, principalement la testostérone. Ceux-ci sont des inhibiteurs de la prolifération du tissu glandulaire mammaire alors que les œstrogènes, qu'ils soient d'origine exogène ou dérivés de l'aromatase des androgènes, stimulent la prolifération et l'élongation des canaux glandulaires et la vascularisation au sein du tissu mammaire, comme chez la femme (2).

1. Les causes physiologiques

Il existe trois périodes de la vie où la gynécomastie est fréquente et habituellement physiologique : chez le nouveau-né, au début de la puberté et chez l'homme âgé.

La plupart des nourrissons (environ 70% d'entre eux) peuvent présenter une petite gynécomastie et même parfois une galactorrhée suite au passage de quantités importantes d'œstrogènes placentaires dans la circulation du nouveau-né (5). Cette gynécomastie ne dure que quelques semaines et est spontanément résolutive. Elle ne nécessite aucun traitement.

Parmi les adolescents, plus de la moitié sont touchés par une gynécomastie, généralement très discrète et passant inaperçue. Elle survient aux alentours de 12 à 14 ans et une composante familiale est souvent retrouvée (6). On ne connaît cependant pas exactement le mécanisme d'apparition de celle-ci. Elle pourrait être secondaire à une production retardée de testostérone par rapport à celle des œstrogènes au début de la puberté, à une augmentation transitoire de l'activité de l'aromatase ou encore à une augmentation de la sensibilité aux œstrogènes à cet âge. La régression spontanée de cette gynécomastie se fait classiquement en 1 ou 2 ans et il est rare qu'elle persiste après l'âge de 17 ans. Il n'y a dès lors pas lieu d'intervenir médicalement ou chirurgicalement, sauf en cas de persistance inesthétique de cette gynécomastie après la puberté (gynécomastie pubertaire persistante).

Une gynécomastie peut également être retrouvée fréquemment chez l'homme âgé (30-50% des cas selon les séries (1-4)) et est souvent liée à de multiples facteurs : hypogonadisme physiologique lié au vieillissement, aromatisation accrue suite à l'augmentation de la masse grasse, augmentation des taux de *sex hormone binding globulin* (SHBG) et/ou origine médicamenteuse.

2. Les causes pathologiques

1. La gynécomastie pubertaire persistante

Bien que ne constituant pas une entité pathologique à proprement parler, la persistance d'une gynécomastie d'origine pubertaire au-delà de l'âge de 17 ans constitue souvent un problème cosmétique important, nécessitant

une prise en charge médicale, voir chirurgicale (cfr. traitement de la gynécomastie).

2. Les médicaments

Il s'agit d'une cause très fréquente de gynécomastie. Il existe une très longue liste de médicaments utilisés dans des domaines très différents qui peuvent induire une gynécomastie (**Tableau 1**). Ceux qui sont le plus souvent incriminés sont la spironolactone, la cimétidine, le kétoconazole, l'hormone de croissance recombinante, les œstrogènes, les anti-androgènes, les agonistes de la *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) et les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (7). L'effet des médicaments est généralement dose-dépendant. Ainsi, la spironolactone à faibles doses (25-50 mg/jour) induit une gynécomastie chez environ 10% des sujets masculins alors qu'une dose de 100 mg/jour ou plus entraîne une gynécomastie quasi systématique (8). Les mécanismes sont multiples : diminution des taux de testostérone, déplacement des hormones sexuelles de la protéine porteuse, effet 'œstrogène-like', blocage du récepteur aux androgènes,... Il est important de se rappeler que la gynécomastie peut être réversible à l'arrêt du médicament, mais surtout lorsque le traitement incriminé n'a été commencé que récemment.

3. L'hypogonadisme

Toutes les causes d'hypogonadisme chez l'homme, congénitales ou acquises, primaires (testiculaires) ou secondaires (hypothalamo-hypophysaires) peuvent aussi induire une gynécomastie. Ces différentes causes ne seront pas revues ici et ont fait l'objet d'une précédente revue (10).

De manière générale, les causes d'hypogonadisme primaire (syndrome de Klinefelter, atteinte testiculaire traumatique, toxique, post-radique ou infectieuse,..) s'accompagnent plus fréquemment d'une gynécomastie, en raison d'une augmentation des gonadotrophines (LH et FSH) qui stimulent l'aromatase et d'une production de testostérone persistant le plus souvent de façon significative (1). Les hommes avec hyperprolactinémie peuvent développer une gynécomastie en raison de l'hypogonadisme secondaire. La prolactine elle-même peut stimuler une production de lait mais ne provoque pas directement de gynécomastie.

4. Les tumeurs testiculaires

Les tumeurs testiculaires représentent une cause peu fréquente mais potentiellement grave de gynécomastie, et nécessitent un traitement précoce. On retrouve ici différents types de tumeurs et différents mécanismes (10).

Une gynécomastie survient chez 3 à 6% des patients porteurs d'une tumeur testiculaire à cellules germinales, séminomateuses ou non séminomateuses. Celles-ci représentent 95% des tumeurs testiculaires de l'adulte. Elles induisent habituellement une gynécomastie via une sécrétion anormale de β -hCG, observée dans 90% des choriocarcinomes (dont c'est la caractéristique majeure) et dans

Tableau 1. Principaux médicaments et substances toxiques associées à la survenue d'une gynécomastie

Anti-androgènes –inhibiteurs de la synthèse des androgènes	Hormones
Acétate de cyprotérone Finastéride Spironolactone Traitement anti-VIH Flutamide, bicalutamide	Androgènes Œstrogènes Testostérone Stéroïdes anabolisants hCG Hormone de croissance
Toxiques	Chimiothérapie
Alcool Amphétamines Marijuana Héroïne méthadone	Agents alkylants Vincristine Cisplatine Imatimib Méthotrexate
Psychotropes et anti-dopaminergiques	Médicaments cardio-vasculaires
Halopéridol Antidépresseurs tricycliques Diazépam Phénothiazines Métoclopramide Dompéridone	Inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril) Digitoxine Amiodarone Anticalcique (nifédipine)
Antiulcéreux	Anti-fongique
Oméprazole Cimétidine Ranitidine	Kétoconazole
Autres	Antibiotiques
Phénytoïne Théophylline	Métronidazole Isoniazide

30% des séminomes. L'hormone a une action endocrine et paracrine sur les cellules de Leydig normales avoisinantes, dont le principal effet est une stimulation de leur production d'œstrogènes, essentiellement par augmentation de l'activité aromatasase et transformation de la testostérone en oestradiol.

Par ailleurs, la gynécomastie se retrouve chez 20 à 30% des patients avec une tumeur testiculaire stromale à cellules de Leydig (ou leydigome), mais celle-ci est beaucoup plus rare, ne représentant que 1 à 3% des tumeurs testiculaires. En cas de leydigome, le mécanisme responsable de la gynécomastie est une hyperproduction directe d'œstrogènes par les cellules tumorales, elle-même secondaire à une augmentation de l'activité aromatasase des cellules néoplasiques. Environ 10% de ces tumeurs sont malignes et métastasent au niveau des ganglions rétro-péritonéaux (70%), du foie (45%), des poumons (40%) et des os (25%).

La production directe d'aromatase par des tumeurs développées au dépens des cellules de Sertoli est une cause très rare de gynécomastie.

5. Autres tumeurs

Il existe d'autres tumeurs, non testiculaires, qui, suite à leur sécrétion, peuvent induire un déséquilibre entre les taux d'œstrogènes et de testostérone. Par exemple, une proportion faible des adénocarcinomes cortico-surrénales peuvent sécréter des œstrogènes en excès et de ce fait induire une gynécomastie. Dans une série de 52 patients, 98% avaient une gynécomastie, 58% avaient une tumeur abdominale palpable et environ 50% avaient une atrophie testiculaire (11).

Des tumeurs sécrétrices d'hCG peuvent également être de localisation extragonadique (tumeurs bronchiques, hépatiques (hépatoblastomes), rénales ou cérébrales

(germinomes)) et devront être recherchées en cas de bilan testiculaire négatif. Elles induisent une gynécomastie et un hypogonadisme par les mêmes mécanismes que les tumeurs testiculaires (cfr supra).

6. La cirrhose

La prévalence de la gynécomastie chez les patients cirrhotiques est élevée (65%) (12). La cirrhose est accompagnée de plusieurs modifications qui expliquent le développement de ce symptôme: augmentation de la production d'androstènedione par les glandes surrénales, aromatisation accrue des androgènes en œstrogènes, augmentation de la SHBG,... En outre, de nombreux patients reçoivent des doses élevées de spironolactone, qui peuvent aussi contribuer à la pathogenèse du symptôme dans cette population.

7. Causes diverses

L'insuffisance rénale, surtout traitée par dialyse (13) ou après transplantation, ainsi que la dénutrition mais aussi la réhabilitation rapide après dénutrition sévère peuvent provoquer une gynécomastie par une diminution des taux de testostérone alors que les œstrogènes sont maintenus, puis par ré-ascension rapide des taux de testostérone dans un contexte d'aromatisation accrue lorsque la situation s'améliore (« refeeding gynaeomastia »).

Une gynécomastie a été rapportée dans 10 à 25% des hyperthyroïdies en rapport avec une maladie de Basedow (8). Divers mécanismes sont en jeu: une majoration des taux de LH contribuant à une production relativement plus élevée d'oestradiol par les cellules de Leydig, une aromatisation accrue de la testostérone en oestradiol et de l'androstènedione en œstrone, une augmentation des

concentrations de SHBG et une diminution des taux de testostérone libre...

8. La gynécomastie idiopathique

Dans environ 25 à 30% des cas, aucune cause précise n'est retrouvée et on parle alors de « gynécomastie idiopathique ». Une des principales causes favorisantes dans la population est l'obésité. Celle-ci peut provoquer une vraie gynécomastie par augmentation de l'aromatisation de la testostérone au sein même de la graisse mammaire.

La fréquence relative des principales causes de gynécomastie chez l'adulte est illustrée dans la **Figure 2**.

BILAN D'UNE GYNÉCOMASTIE

L'anamnèse du patient est importante, notamment concernant les antécédents familiaux de maladie endocrinienne ou de cancer, ainsi que la liste des médicaments pris par le patient.

L'examen clinique permet de déterminer le caractère uni- ou bilatéral de la gynécomastie, ses dimensions et ses caractéristiques bénignes. On doit également rechercher un éventuel écoulement mamelonnaire ainsi que d'éventuelles adénopathies axillaires. Il faut noter que la gynécomastie est souvent bilatérale mais asymétrique ; elle peut donc n'être cliniquement perçue que d'un seul côté. Il faut examiner le patient de manière complète, rechercher la présence des caractères sexuels secondaires, d'un goitre, d'une tuméfaction suspecte au niveau des testicules, d'une hépatomégalie ou d'une masse abdominale.

Le recours à une mammographie ou à une échographie peut être indiqué dans les cas où la distinction clinique

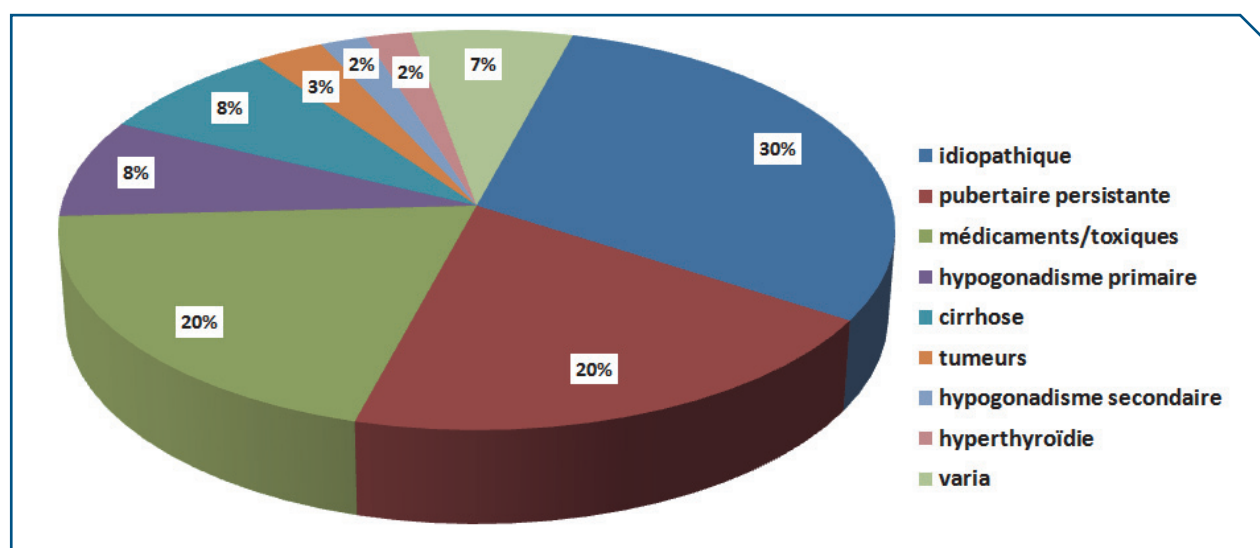


Figure 2. Principales causes de gynécomastie et leur fréquence relative en %. Les causes les plus fréquentes sont la persistance d'une gynécomastie pubertaire, les médicaments et la gynécomastie idiopathique.

entre gynécomastie et adipomastie est difficile ou si l'on a un doute sur la présence d'un éventuel carcinome mammaire. L'imagerie ne doit cependant pas faire partie du bilan systématique d'une gynécomastie.

Le bilan paraclinique comprendra essentiellement une biologie sanguine dans laquelle on évaluera principalement la fonction rénale, les tests hépatiques, la fonction thyroïdienne, ainsi que les concentrations circulantes de testostérone totale, oestradiol, androstènedione, LH, FSH, SHBG, prolactine et hCG (1-4).

Des examens plus orientés peuvent être ensuite nécessaires, en fonction du bilan initial: échographie testiculaire, bilan thyroïdien complémentaire, imagerie des glandes surrénaliennes,... La ponction- biopsie n'est indiquée qu'en cas de forte suspicion de carcinome mammaire.

TRAITEMENT DE LA GYNÉCOMASTIE

En fonction de la durée de la gynécomastie, l'approche thérapeutique sera différente. Il existe une phase proliférative qui s'étend sur les douze premiers mois. La glande mammaire est alors le siège de phénomènes d'hyperplasie et d'inflammation qui seront souvent responsables d'une gêne douloureuse. C'est au cours de cette période de remaniement du tissu glandulaire qu'une intervention thérapeutique peut s'avérer bénéfique. Après douze mois, la réaction inflammatoire disparaît pour laisser place à un tissu fibrotique cicatriciel qui est généralement résistant au traitement. Dans ce cas, la solution la plus efficace sera l'ex-rèse chirurgicale.

Si la gynécomastie est récente, peu gênante et surtout si elle est liée à une cause réversible (médicament par exemple), une surveillance simple peut être proposée au patient. Dans de nombreux cas, la gynécomastie peut disparaître spontanément. Si une autre cause spécifique est responsable, le traitement doit être d'abord étiologique (1-4). Ainsi, tant que la gynécomastie n'a pas atteint un stade fibrotique, un traitement par testostérone peut entraîner une amélioration du problème chez les sujets avec hypogonadisme bien démontré (surtout primaire). Ce traitement ne doit jamais être proposé lorsque la fonction gonadique est normale puisque la gynécomastie pourrait même s'aggraver suite à l'aromatase de la testostérone en oestradiol. Un traitement spécifique devra également être proposé en cas d'hyperthyroïdie, de tumeur testiculaire, d'autre tumeur,...

Au besoin, on peut prescrire une application quotidienne d'un gel de dihydrotestostérone, un dérivé non aromatisable de la testostérone (Andractim®) pendant 2-3 mois. Ce produit n'est malheureusement plus disponible en Belgique mais peut être obtenu dans un pays limitrophe. Ce traitement – très simple et dénué de toxicité – n'a jamais été étudié de manière randomisée mais semble apporter une amélioration dans de nombreux cas de gynécomastie modérée (14).

Si la gynécomastie est plus conséquente mais prise en charge durant la phase proliférative, on peut obtenir une régression de la tuméfaction et une diminution des douleurs grâce à un traitement par tamoxifène (Nolvadex®). Le tamoxifène est un SERM (*selective estrogen receptor modulator*) qui bloque l'action des œstrogènes au niveau des tissus cibles tels que la glande mammaire. Ce traitement a montré une certaine efficacité dans 80% des cas de gynécomastie pubertaire persistante ou de l'adulte, en particulier dans les formes douloureuses (15). Le traitement par tamoxifène se fait sur une période de trois mois à raison de 20 mg par jour. Si la gynécomastie persiste après ce traitement, il faudra envisager une solution chirurgicale.

Le raloxifène a également été testé dans cette indication (15) mais son utilisation est moins classique et rappelons que ni le tamoxifène ni le raloxifène ne sont enregistrés dans cette indication... Les autres traitements, tels que les inhibiteurs de la sécrétion des gonadotrophines (danazole) ou les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole) se sont révélés moins efficaces et ne doivent pas être utilisés en pratique clinique.

Finalement la chirurgie plastique est le meilleur traitement à proposer quand la gynécomastie ne régresse pas avec les traitements précités, quand elle entraîne un inconfort esthétique important ou quand elle dure depuis plus de 12 mois (16,17). Dans la plupart des cas, cette intervention comprendra à la fois une excision chirurgicale du tissu glandulaire et une liposuction du tissu adipeux via une incision péri-aréolaire. Les résultats cosmétiques sont très satisfaisants et les complications (sein déformé, hématome, douleur mamelonnaire résiduelle) sont rares si la correction est effectuée par un chirurgien plasticien ayant l'expertise de ce type de chirurgie. La récurrence est rare si la cause a pu être éliminée et que tout le tissu glandulaire a bien été extirpé.

Notons enfin qu'une radiothérapie a également été proposée comme traitement des gynécomasties induites par les traitements anti-androgènes chez les patients âgés souffrant d'un cancer prostatique (18). Toutefois, le tamoxifène peut également être efficace dans ces circonstances (8).

EN BREF

La gynécomastie est un problème fréquent chez l'homme, qu'il faut bien différencier de l'adipomastie ou d'un rare cancer mammaire. Lorsqu'elle n'est pas physiologique et n'a pas de cause évidente, un bilan biologique doit être réalisé pour évaluer les fonctions rénale, hépatique, thyroïdienne et gonadique. Le traitement doit d'abord être si possible étiologique et sinon comprendra l'application d'un gel de dihydrotestostérone, l'administration de tamoxifène ou une chirurgie plastique en fonction de l'importance et surtout de la chronicité du problème.

RÉFÉRENCES

1. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1229-1237.
2. Meier P. Evaluation et prise en charge d'une gynécomastie. *Rev Med Suisse* 2009; 5:783-787.
3. Kuhn JM. Gynécomastie. In : *Traité d'endocrinologie*, P. Chanson et J. Young (ed.), Médecine-Sciences Flammarion, Paris 2007 ; pp 651-656.
4. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia- pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 684-698.
5. Schmidt-Voigt J. Brustdrüenschwellungen bei männlichen Jugendlichen des Pubertätsalters (Pubertätsmakromastie). *Z Kinderheilkd* 1941; 62: 590-596.
6. Moore DC, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenko PC. Hormonal changes during puberty: Transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:492-499.
7. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11:779-795.
8. Braunstein G. Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynaecomastia. *UpToDate*®, juillet 2014, <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathophysiology-and-causes-of-gynecomastia>, site accédé le 23 janvier 2015.
9. Maiter D. Etiologie et diagnostic de l'hypogonadisme masculin : évidences et problèmes en 2010. *Louvain Med* 2010 ; 129: 540-46.
10. Loumaye A, Cosyns JP, Feyaert A, Maiter D. Tumeur testiculaire et gynécomastie : à propos de deux cas cliniques. *Louvain Med*, 2011 ; 130: 19-24.
11. Gabrilove JL, Sharma DC, Wotiz HH, Dorfman RI. FEMINIZING Adrenocortical tumors in the male: a review of 52 cases including a case report. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 37-44.
12. Cavanaugh J, Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 1990; 150: 563-569.
13. Freeman RM, Lawton RL, Fearing MO. Gynecomastia: an endocrinologic complication of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1968; 69: 67.
14. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, Rieu M, Luton JP, Bricaire H. Studies on the treatment of idiopathic gynecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 513-520.
15. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004; 145:71-76.
16. Gikas P, Mokbel K. Management of gynaecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007; 61:1209-1215.
17. Cordova A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 41-49.
18. Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL, Bakke A, Lodding P, Goedhals L et al. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:476-483.

Correspondance

Pr. DOMINIQUE MAITER

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'endocrinologie et Nutrition,
Avenue Hippocrate 55 bte 1.55.06
B-1200 Bruxelles
E-mail : dominique.maiter@uclouvain.be

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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) ; rare (≥1/10,000 à <1/1,000) ; très rare (<1/10,000) fréquence indéterminée (ne 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@iagg-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 utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. - **Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacité, 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 microcirculoire** : 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 léthal 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 PHARMACOLOGIQUES** **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 pour l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT 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

1. Nicolaidis et al. International Angiology, 2014 Vol 33 No 2
Grade system: 1B = strong recommendation based on moderate evidence



Votre partenaire en phlébologie

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 11,49	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 11,24
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 19,48	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 22,36
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 15,50	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 15,11
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 33,14	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 35,06
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 35,40	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 40,87
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 40,18	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 40,87

LIPITOR® - TOTALIP®

1^{er} REFLEXE car:
Chapitre I – remboursés en B – SANS formalités



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



DENOMINATION DU MEDICAMENT TOTALIP 10mg comprimés pelliculés TOTALIP 20mg comprimés pelliculés TOTALIP 40mg comprimés pelliculés TOTALIP 80mg comprimés pelliculés. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm, avec la mention '10' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm, avec la mention '20' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm, avec la mention '40' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm, avec la mention '80' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Hypercholestérolémie** TOTALIP/LIPITOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. TOTALIP/LIPITOR est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie** Avant de commencer un traitement par TOTALIP/LIPITOR, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par TOTALIP/LIPITOR. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote** Le traitement par TOTALIP/LIPITOR doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40mg d'atorvastatine par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique** TOTALIP/LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Utilisation chez le sujet âgé** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique Hypercholestérolémie** : L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. **Mode d'administration** TOTALIP/LIPITOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale ; chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables **EFFETS INDESIRABLES** : Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par TOTALIP/LIPITOR ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issues d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000) ; très rare (≤ 1/10.000). **Infections et infestations** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rare : thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire** Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : cauchemars, insomnie. **Affections du système nerveux** Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. **Affections oculaires** Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrótante à médiation immunitaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très rare : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. **Investigations** Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant TOTALIP/LIPITOR. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous TOTALIP/LIPITOR, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. **Affections du système nerveux** Fréquent : Céphalées **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Douleur abdominale **Investigations** Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC>30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401064 / TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401073 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401091 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401107 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401116 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401125 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401143 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401152 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** LIPITOR : Date de première autorisation : LIPITOR 10 mg, LIPITOR 20 mg et LIPITOR 40 mg : 23/06/1997. LIPITOR 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation: 21/01/2008. TOTALIP Date de première autorisation: 12/10/2011. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01/2014 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

LES ADÉNOCARCINOMES CORTICO-SURRÉNALIENS : INTÉRÊT D'UNE PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

Ch. de la Kéthulle¹, M. Mourad², Fr. Cornelis³, Y. Humblet³, D. Maiter¹

Adrenocortical carcinomas: The usefulness of a multidisciplinary approach

Adrenocortical carcinomas (ACC) are rare tumors with an incidence of 1 to 2 cases per million per year. These tumors are often aggressive, exhibiting a poor outcome. About two-third of these tumors secrete adrenal steroids and can, over time, lead to Cushing's syndrome or virilization, and less frequently to hyperaldosteronism or feminization.

The diagnostic work-up must include a complete general and hormonal evaluation, as well as detailed imaging studies, including CT scan or MRI and ¹⁸fluorodeoxyglucose-PET. Tumor histopathology and immunohistochemistry are essential to confirm diagnosis, determine tumor grade, and assess prognosis.

ACC treatment should be multidisciplinary. Complete surgical resection is the only curative treatment modality. Mitotane is an adrenolytic drug specifically used in advanced or recurrent disease, often in combination with other chemotherapeutic agents. The benefits of mitotane as an adjuvant therapy after surgical resection have been suggested in retrospective studies, but must still be confirmed in larger randomized trials.

Prognosis has been shown to have improved over recent years due to earlier and more accurate diagnosis, early aggressive surgery, and better chemotherapy regimens. Promising new therapies, based on molecular tumor biology, are currently tested in clinical trials.

KEY WORDS

Adrenocortical, cancer, mitotane, adrenocortical carcinoma

L'incidence des adénocarcinomes corticosurrénaux (ACC) est de 1 à 2 patients par million d'habitants par an. Ces tumeurs, souvent agressives et d'évolution défavorable, sont hormono-sécrétantes dans 60-70% des cas et peuvent ainsi provoquer un syndrome de Cushing et /ou un syndrome de virilisation, plus rarement un hyperaldostéronisme ou une féminisation. Le bilan diagnostique doit inclure une biologie générale et hormonale complète, une imagerie par CT scan et/ou IRM ainsi qu'une tomographie par émission de positrons (TEP) au ¹⁸fluorodéoxyglucose. L'histopathologie et l'immunohistochimie sont importantes pour confirmer le diagnostic, établir le grade et évaluer le pronostic.

Leur traitement doit être multidisciplinaire. La résection chirurgicale complète est le seul traitement à visée curative. Le mitotane est un médicament adrénolytique utilisé spécifiquement dans les formes avancées ou récidivantes, souvent en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques. L'intérêt de l'utilisation du mitotane comme traitement adjuvant des ACC après résection chirurgicale est suggéré par des études rétrospectives mais doit encore être formellement confirmé.

Le pronostic des ACC semble s'être sensiblement amélioré au cours des dernières années, grâce à un diagnostic plus précoce et plus précis, un traitement chirurgical plus agressif d'emblée et une amélioration des schémas de chimiothérapie. De nouvelles thérapies prometteuses, basées sur la biologie moléculaire de ces tumeurs, sont actuellement en phase d'essais cliniques.

INTRODUCTION

L'adénocarcinome cortico-surrénalien (ACC) est une tumeur rare dont l'incidence est de 1 à 2 patients par million d'adultes par an (1-4). La distribution de l'âge au diagnostic est bimodale : l'affection présente un premier pic chez les enfants de moins de 5 ans et un second pic plus important chez les sujets âgés de 40 à 60 ans. L'ACC est plus fréquent chez la femme avec un *sex ratio* (F/H) de 1,5 (1-3). Le tabagisme et la prise de contraceptifs oraux ont été décrits comme facteurs de risque de développer un ACC (1).

L'évolution des patients atteints d'un ACC est en général péjorative. Toutefois, le pronostic semble s'être amélioré au cours des dernières années, grâce à un diagnostic plus précoce et plus précis, un traitement chirurgical plus agressif d'emblée, une amélioration des schémas de chimiothérapie et l'introduction de traitements adjuvants comme le mitotane ou la radiothérapie du lit tumoral (3,4). C'est dire toute l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire d'emblée de ces tumeurs dans un centre spécialisé.

PRÉSENTATION AU DIAGNOSTIC

Selon les séries, 60 à 70% des ACC sont hormono-sécrétants et environ deux-tiers d'entre eux présentent des symptômes endocriniens (1-3). Parmi les ACC sécrétants, le syndrome de Cushing est la présentation clinique la plus fréquente (45-50 %). Un syndrome de Cushing associé à une virilisation liée à une sécrétion excessive d'androgènes est retrouvé dans 25-30 % de ces cas d'ACC hormono-sécrétants alors qu'environ 10-15 % de ces ACC sécrètent des androgènes seuls. Ce type de sécrétion est d'ailleurs suggestif d'un carcinome plutôt que d'un adénome (3). Les sécrétions d'oestrogènes ou d'aldostérone sont plus rares et surviennent dans moins de 10 % des cas. Il faut toutefois noter que si l'on analyse les produits de sécrétion de ces tumeurs par des techniques plus précises comme la quantification en spectrométrie de masse des concentrations urinaires des divers métabolites stéroïdiens, on peut observer que la grande majorité des ACC sécrètent des précurseurs actifs ou inactifs des hormones stéroïdes (6).

L'ACC peut aussi se manifester par des effets de masse dans 10 à 20 % des cas ou par des symptômes tumoraux aspécifiques tels que de la fièvre, une anorexie, une perte de poids ou une faiblesse généralisée dans 30 % des cas (1-3). Rarement, elle sera découverte fortuitement lors d'un examen radiologique abdominal pour un autre motif.

Les principales stadifications utilisées sont détaillées dans le **Tableau 1**. L'ancienne stadification de McFarlane modifiée par Lee (7) puis par l'ENSAT (*European Network for the Study of Adrenal Tumors*) (8) est celle qui est le plus communément utilisée aujourd'hui.

BILAN DIAGNOSTIQUE D'UN ACC

Le diagnostic de l'ACC se fait habituellement par l'imagerie complétée par les dosages hormonaux et enfin par l'examen anatomo-pathologique et immunohistochimique détaillé de la tumeur. La biologie moléculaire apporte aussi des informations intéressantes mais n'est pas utilisée en routine. Ces données très récentes ne seront pas détaillées ici mais le lecteur intéressé peut se référer à des revues récentes sur le sujet (4, 9-11).

L'**imagerie** est nécessaire pour caractériser et stadifier la lésion. La taille tumorale moyenne au diagnostic dépasse 10 cm dans la plupart des séries (1-5). En accord avec la « *National Institutes of Health Consensus Conference* », toute tumeur cortico-surrénalienne présentant une taille supérieure à 6 cm est hautement suspecte de malignité et devra donc être opérée (1-3). Bien que non totalement spécifique, la tomographie par émission de positrons (TEP) couplée au CT-scan abdominal est l'examen de référence pour distinguer les lésions surrenaliennes malignes des lésions bénignes. Les lésions non-adénomateuses (telles que les ACC) ont typiquement une densité à blanc plus importante (> à 20 unités Hounsfield). De plus, l'ACC est souvent inhomogène, présente des plages de nécrose, parfois des calcifications ainsi que des contours irréguliers; il envahit les organes de voisinage et peut s'accompagner de lymphadénopathies (2). Le CT-scan abdominal est également utile afin de rechercher des métastases hépatiques, le foie étant un site fréquent de métastases. L'IRM est toutefois supérieure au CT-scan pour détecter la présence de ces métastases hépatiques ainsi qu'une éventuelle extension tumorale dans la veine cave inférieure (**Figure 1**), pour évaluer l'invasion locale ainsi que pour caractériser le contenu lipidique de la glande surrénale (3).

Les autres examens utiles à réaliser dans le bilan initial sont le CT-scanner thoracique (les poumons étant un site fréquent de métastases) et la tomographie par émission de positrons (TEP) couplée au CT-scan (afin de distinguer les lésions bénignes des lésions malignes et pour détecter les métastases) (**Figure 2**). Sauf cas particulier, la scintigraphie osseuse n'est plus nécessaire et l'imagerie cérébrale ne sera réalisée qu'en cas de symptômes neurologiques.

Une **biologie** générale sera effectuée. Les ACC se caractérisent fréquemment par un taux élevé de LDH, un syndrome inflammatoire biologique, une hypokaliémie en cas de sécrétion excessive de cortisol, une anémie et une hyperleucocytose neutrophile. Le bilan endocrinien spécifique devra inclure les dosages des précurseurs stéroïdiens comme la progestérone, la 17-hydroxy-progestérone, la déhydroépiandrostérone-sulfate (DHEA-S) et le 11-déoxy-cortisol qui sont parfois les seules hormones augmentées (1-4). Une éventuelle hypersécrétion hormonale ne prédit pas la malignité mais est un facteur de mauvais pronostic (1). De plus, elle peut aider à confirmer l'origine

Tableau 1. Stadification des adénocarcinomes cortico-surréaliens

stade	Sullivan et al. (UICC/WHO) (2)	Lee et al. (ENSAT) (7,8)
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 ou T1-2, N1, M0	T3-4, N0-1, M0 ou T1-2, N1, M0
IV	T4, N0, M0 ou T3, N1, M0 ou Tx, Nx, M1	Tx, Nx, M1

T1 = tumeur ≤ 5 cm ; T2 = tumeur > 5cm ; T3 = tumeur présentant une infiltration locale touchant les organes voisins ; T4 = invasion tumorale des organes voisins ; N1 = ganglions lymphatiques positifs ; M1 = métastases à distance ; Tx = tout stade T ; Nx = tout stade N

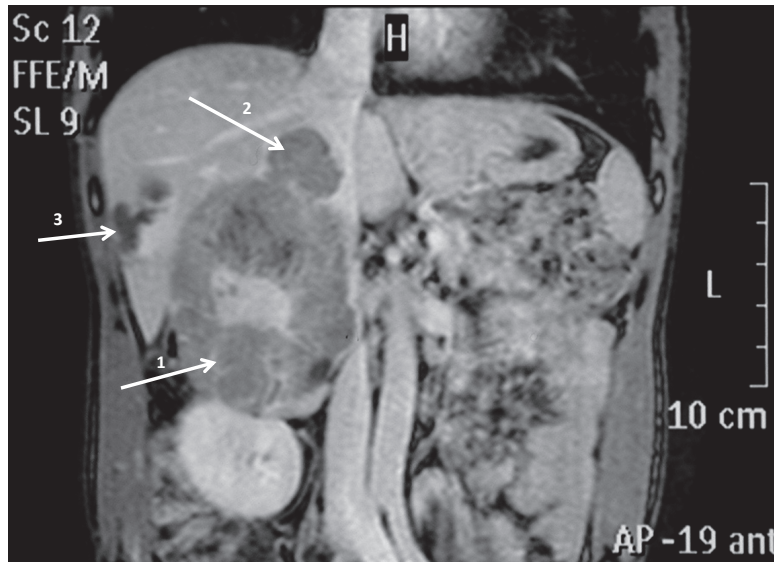


Figure 1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'abdomen supérieur en coupe coronale et en pondération T2 montrant une image typique d'adénocarcinome cortico-surrénalien droit (flèche 1) avec thrombus extensif s'étendant dans la veine cave inférieure (flèche 2) et métastase hépatique (flèche 3).

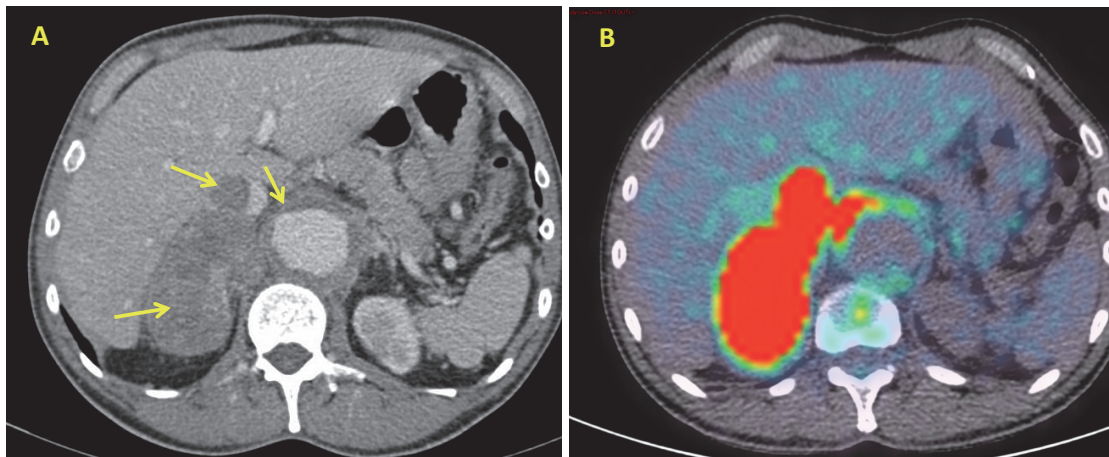


Figure 2. Adénocarcinome cortico-surrénalien droit volumineux et invasif au niveau de la veine cave inférieure visualisé par tomodensitométrie (CT-scan) de l'abdomen supérieur après injection de produit de contraste au temps veineux (panneau A) et par tomographie par émission de positron après injection de ^{18}F fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) combiné à un CT-scan à blanc (panneau B). Il existe également un infiltrat péri-aortique qui s'avèrera être non tumoral mais plutôt inflammatoire réactionnel à l'examen histopathologique post-opératoire.

surrénalienne de la tumeur et fournit d'éventuels marqueurs de suivi.

L'hypersécrétion du cortisol sera évaluée par le dosage du cortisol libre dans les urines de 24 heures, par un test de suppression à la dexaméthasone (qui n'induit pas d'abaissement significatif de la cortisolémie matinale en cas d'ACC avec syndrome de Cushing), ainsi que par un dosage de l'ACTH plasmatique qui sera effondré. Le rythme du cortisol sérique est aboli. La sécrétion des androgènes sera évaluée par un dosage de la DHEA-S, de l'androstènedione, et de la testostérone. Le 17- β -œstradiol et l'œstrone sont

des marqueurs typiques des ACC œstrogéno-sécrétants. L'hypersécrétion en minéralocorticoïdes est très rare et ne sera suspectée qu'en cas d'hypertension artérielle avec hypokaliémie. L'aldostérone et la rénine plasmatique seront alors dosées. Typiquement le rapport aldostérone/rénine sera très élevé. Enfin, afin d'exclure un phéochromocytome, un dosage des catécholamines et des métanéphrines dans les urines de 24H sera réalisé. En effet, l'imagerie ne permet pas toujours de différencier celui-ci de l'ACC (3).

Pour autant que le patient ait pu bénéficier d'une chirurgie, **l'examen anatomo-pathologique et**

immuno-histochimique de la tumeur confirmera le diagnostic et déterminera le degré de malignité ainsi que le pronostic. L'analyse anatomo-pathologique doit démontrer l'origine cortico-surrénalienne de la lésion, fournir le score de Weiss (**Tableau 2**) et préciser le type de résection (R0=résection complète ; R1=résection macroscopiquement complète mais microscopiquement incomplète ; R2=résection macroscopiquement incomplète). Afin de déterminer le caractère malin ou bénin de l'affection, le score de Weiss ainsi que la quantification du Ki-67 sont utilisés. Si ce dernier est supérieur à 5 % dans les tumeurs de la cortico-surrénale, ceci est suggestif d'un ACC (1-4). La quantification du marqueur Ki-67 est également importante afin de guider le traitement futur. C'est le marqueur histologique le plus puissant sur le plan du pronostic, non seulement dans l'ACC localisé mais aussi dans l'ACC avancé afin de guider les décisions de traitement. Afin de quantifier ce marqueur de prolifération Ki-67, des examens immuno-histochimiques sont réalisés. Ceux-ci permettent également de détecter la présence de marqueurs typiques de l'origine cortico-surrénalienne de la tumeur, comme l'inhibine alpha, le mélanine A ou le facteur de stéroïdogénèse 1 (SF-1) considérés comme étant les marqueurs le plus spécifiques (4).

Les critères diagnostiques permettant de définir la malignité d'une tumeur cortico-surrénalienne sont la présence de métastases à distance ou la présence d'une invasion locale. En cas d'absence de ces critères, le score de Weiss modifié est la méthode la plus couramment utilisée pour évaluer la probabilité de malignité. Le score de Weiss modifié inclut 5 critères : au moins 6 mitoses par grand champ (50 x), 25 % ou moins de cellules claires, la présence de mitoses anormales, la nécrose et l'invasion capsulaire. Chaque critère est égal à zéro quand il est absent. Quand un critère est présent, on ajoute 2 points pour les 2 premiers critères et 1 point pour les 3 derniers. Le seuil de malignité est défini par un score total d'au moins 3 points (3,4).

PRONOSTIC

L'évolution des patients porteurs d'un ACC est en général péjorative. Ainsi, la survie globale à 5 ans des patients porteurs d'un ACC est de 16 à 38 % selon les principales séries

de la littérature (2-4) et la survie sans récurrence à 5 ans après une résection initiale apparemment complète de la tumeur n'est que d'environ 30 %. En cas de maladie métastatique au moment du diagnostic (stade IV), le taux de survie à 5 ans est très faible, inférieur à 15 % (3). Les patients avec maladie non résecable et non traités ont également une faible survie, en général de l'ordre de 3 à 6 mois (3).

Les facteurs de bon pronostic les plus importants sont l'absence de sécrétion hormonale – surtout celle en cortisol, un stade localisé au diagnostic et une résection chirurgicale initiale complète de type R0. La présence d'un syndrome de Cushing aggrave nettement le pronostic des patients avec ACC quel que soit le stade. En effet, le syndrome de Cushing cause un taux de morbidité important lors du traitement chirurgical ou chimiothérapeutique, de par le risque augmenté d'infections et de complications métaboliques ou vasculaires (12,13). L'absence de résection complète R0 est généralement liée à un grade histologique plus sévère ou à une invasion des structures de voisinage. L'influence du type de résection sur le pronostic a été démontrée dans un rapport du « National Cancer Database », où les taux de survie globale à 5 ans étaient de 46 % pour les patients dont la tumeur présentait des marges saines, 21 % pour ceux présentant des marges pathologiques sur le plan microscopique, et seulement 10 % pour ceux présentant des marges pathologiques sur le plan macroscopique (5).

Le stade au diagnostic est probablement le facteur pronostique le plus important. Ainsi, dans une cohorte de 416 sujets adultes atteints d'ACC et inclus dans le *German Adrenocortical Cancer Registry*, la survie à 5 ans était de 82 % pour les stades I, de 61 % pour les stades II, de 50 % pour les stades III et de 13 % pour les stades IV (8).

TRAITEMENT

La prise en charge des ACC nécessite impérativement une prise en charge multidisciplinaire par l'endocrinologue, le chirurgien, l'oncologue médical et dans certains cas le radiothérapeute. La chirurgie radicale est actuellement le meilleur traitement du cancer cortico-surrénalien.

Tableau 2. Score de Weiss modifié (adapté de la référence 2)

Critère	Degré	Score de Weiss modifié
Mitoses	> 5/ grand champ (50X)	2
Cellules claires	≤ 25%	2
Mitoses atypiques	Présentes	1
Nécrose	Présente	1
Capsule	Invasion tumorale	1
Score total		1-2 : bénin ≥3 : malin

Principales modalités thérapeutiques

a. La chirurgie

Le traitement de choix est la **résection chirurgicale** complète de type R0 (présence de marges saines à l'analyse anatomo-pathologique de la tumeur). En cas de forme avancée de la maladie, une chirurgie d'exérèse incomplète (« *debulking* ») reste le plus souvent très utile. En effet, elle permet de contrôler l'excès d'hormones et de faciliter les autres options thérapeutiques (1,2,5,14). L'approche par laparotomie reste actuellement le traitement standard et doit être préférée à la laparoscopie pour des raisons oncologiques (5,12).

Une nouvelle résection chirurgicale en cas de maladie récurrente est associée à une survie prolongée chez certains patients (1). Les patients qui bénéficieront le plus de la chirurgie en cas de récurrence sont ceux chez qui la pièce de résection initiale présentait des marges saines (R0) et dont le TTFR (« *Time To First Recurrence* ») ou temps entre la chirurgie initiale et la date de récurrence) dépasse 12 mois. En cas de récurrence locale isolée, il est actuellement conseillé de réaliser une nouvelle résection chirurgicale complète suivi d'un traitement par mitotane (12). On recommande également un traitement chirurgical des métastases hépatiques ou pulmonaires potentiellement résécables.

b. Le mitotane

Le **mitotane** est un agent chimiothérapeutique ciblant la cortico-surrénale. Ce dérivé d'agents pesticides (op' DDD) provoque la dégénérescence focale de la zone fasciculée et surtout de la zone réticulée. Le mitotane possède un autre mécanisme adrénolytique: il inhibe les enzymes de la stéroïdogenèse et induit l'enzyme CYP3A4 qui inactive le cortisol en 6-bêta-hydroxycortisol. Ceci explique le besoin de substituer les glucocorticoïdes et les androgènes en plus grandes quantités en cas d'hypocorticisme ou d'hypogonadisme induits par le mitotane. De plus, le mitotane inhibe la 5-alpha-réductase responsable de la conversion de testostérone en 5-alpha-dihydrotestostérone (DHT). Le mitotane inhibe aussi l'enzyme CYP11A1 (ou « P450 side-chain cleavage enzyme »). Ceci provoque la diminution de la conversion du cholestérol en prégnénolone, substrat de la stéroïdogenèse, et induit une hypercholestérolémie (15). Enfin, le mitotane présente une spécificité tumorale, car son activité adrénolytique serait majorée par l'activité CYP11B présente dans les tumeurs sécrétant du cortisol. De fait, le mitotane semble avoir un effet adrénolytique supérieur lorsqu'il est utilisé dans les tumeurs sécrétant du cortisol (13).

Les recommandations actuelles d'utilisation du mitotane, approuvées par l'agence européenne des médicaments (EMA), concernent uniquement les patients présentant une forme avancée d'ACC, c'est-à-dire les stades ENSAT III et IV. Il s'agit des patients avec signes d'invasion des organes de voisinage, thrombus veineux tumoral, adénopathies de voisinage ou métastases à distance. L'utilisation

de mitotane après chirurgie peut également se justifier en cas de maladie de haut grade histologique (score de Weiss élevé, Ki-67 positif dans plus de 10 % des cellules tumorales et/ou index mitotique élevé), ainsi que chez les patients avec une résection de type R1 (invasion microscopique), car la récurrence est quasi systématique dans ces conditions (5).

Le rôle du mitotane comme traitement adjuvant après une résection chirurgicale complète de l'ACC paraît également très intéressant pour prévenir la récurrence. Les données de quelques études rétrospectives récentes indiquent en effet que l'utilisation de mitotane en tant que traitement adjuvant diminue le taux de récurrences après résection macroscopiquement complète des ACC de stade I, II ou III (16-18). Ce rôle doit cependant encore être confirmé par une large étude internationale prospective actuellement en cours (ADIUVO).

La dose de mitotane varie en général de 2 à 6 g/jour. Il convient de doser régulièrement les concentrations de la mitotanémie afin de vérifier l'obtention d'un taux thérapeutique (compris entre 14 et 20 mg/L). En effet, plus de 80 % des patients traités par mitotane expérimentent au moins une fois un effet secondaire. Ils surviennent le plus fréquemment à des doses supérieures à 6 g par jour et/ou à des taux de mitotane plasmatiques supérieurs à 20 mg/L. Ces effets secondaires sont principalement gastro-intestinaux et neurologiques. Les effets secondaires intestinaux peuvent aussi parfois être liés à l'insuffisance surrénalienne (15).

Le mitotane provoque également des modifications biologiques typiques : hypouricémie, élévation modérée non seulement des transaminases, mais surtout des gamma-glutamyl transaminases et des phosphatases alcalines, hypercholestérolémie totale et LDL. Il augmente les concentrations sériques en hormone-binding globulins (CBG, SHBG, TBG et vitamine D-binding protein). Ces modifications ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement.

c. Autres chimiothérapies

Les **autres chimiothérapies** sont indiquées en cas de formes métastatiques ou récidivantes, en combinaison avec le mitotane. Divers schémas ont fait la preuve d'une certaine efficacité: l'association de 5-fluoro-uracile, cisplatine et doxorubicine (DP-5FU) (19), l'association d'étoposide, cisplatine et doxorubicine (schéma EDP) (20) et l'association de streptozotocine et 5-fluoro-uracile (21). Tout récemment, l'étude FIRM-ACT a comparé l'efficacité du schéma EDP par rapport à la streptozotocine, tous deux en association avec le mitotane. Dans cette étude qui regroupait 304 patients atteints d'ACC avancé, une efficacité supérieure du schéma [EDP + mitotane] a été démontrée en termes de survie sans progression mais pas concernant la survie globale (22). Dans les cas où le traitement médical est capable de stabiliser une maladie progressive pour une durée d'au moins 4 mois, on peut aussi reconsidérer la chirurgie ou d'autres approches loco-régionales (4).

d. Radiothérapie

Alors que l'ACC est classiquement radio-résistant (2), une étude récente plaide pour l'utilisation de la **radiothérapie** abdominale prophylactique chez les patients à haut risque de récurrence loco-régionale (par exemple, en cas de résection R1 ou de signes d'invasion capsulaire ou vasculaire) (23). Les auteurs recommandent dès lors l'irradiation du lit tumoral à raison de 50 à 60 Gy, en cas de résection incomplète, en cas de dissémination tumorale pendant la chirurgie ou en cas d'ACC de haut grade (4,23). Il faut toutefois signaler que ces résultats positifs n'ont pas été confirmés dans une autre série indépendante (24). Enfin, la radiothérapie peut aussi être utilisée comme traitement palliatif en cas de tumeur irrésécable ou en cas de métastases symptomatiques, osseuses ou cérébrales (5).

Si l'ACC est responsable d'un syndrome de Cushing floride, il est utile d'essayer d'obtenir un eucorticisme avant la

résection chirurgicale. Comme le mitotane a un début d'action lent et présente une toxicité potentiellement plus importante, on peut recourir à des **traitements médicamenteux inhibant la stéroïdogénèse surrénalienne**, tels que le kétoconazole, la métyrapone ou l'étomidate (1,2,5). Ces traitements peuvent aussi être utilisés ultérieurement, en cas de contrôle insuffisant du syndrome de Cushing par le mitotane. Il faut alors souvent recourir à une combinaison de plusieurs médicaments inhibiteurs, dont l'efficacité a été démontrée dans le syndrome de Cushing sévère (25).

Synthèse des stratégies thérapeutiques en fonction du stade et du suivi

Les **Figures 3 et 4** synthétisent les stratégies actuelles du traitement des patients présentant un adénocarcinome cortico-surrénalien localisé, avancé ou récidivant.

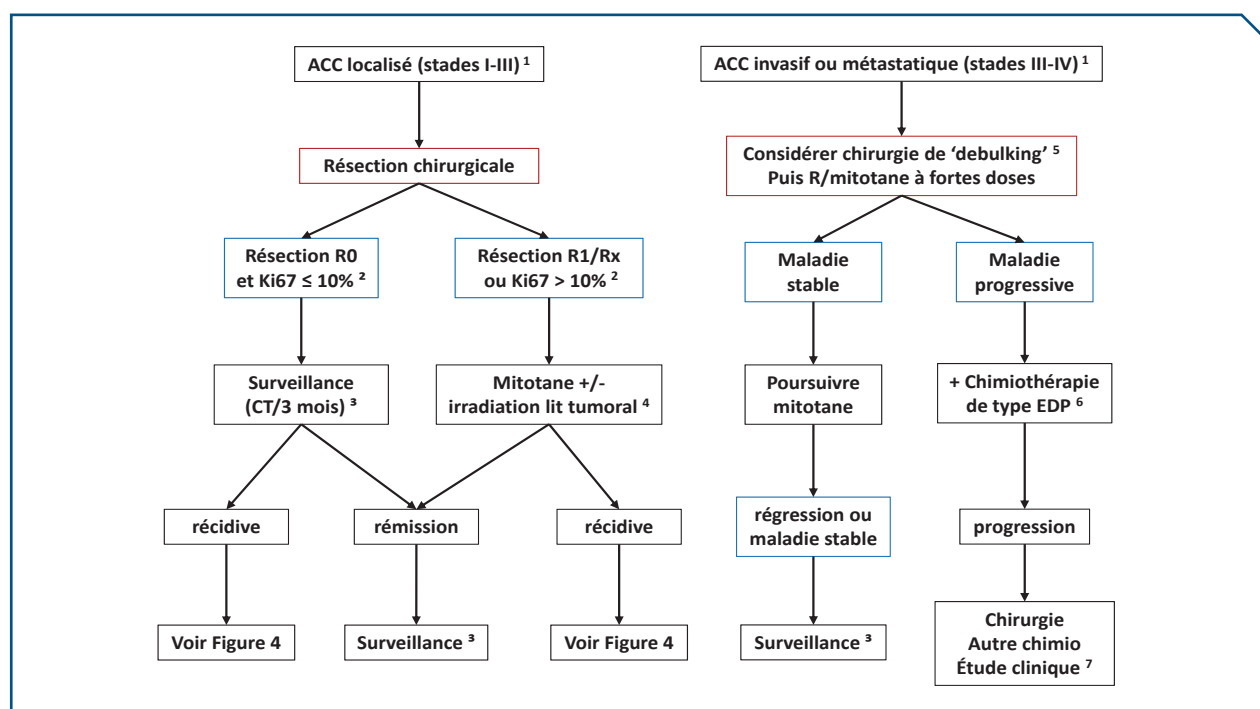


Figure 3. Stratégies de traitement proposées actuellement chez les patients présentant un adénocarcinome cortico-surrénalien (ACC) localisé - et donc potentiellement résecable en totalité - ou avancé (invasif et/ou métastatique) (schémas adaptés de la référence 3).

¹ Une résection macroscopiquement complète est possible chez tous les patients avec un stade I ou II, ainsi que chez la plupart des patients avec un stade III et quelques rares patients avec un stade IV et un petit nombre de métastases résecables.

² En l'absence de la valeur de l'immunomarquage du Ki67, le nombre de mitoses peut être utilisé comme marqueur de prolifération tumorale (> 5 mitoses/grand champ 50x).

³ Après deux ans, la surveillance peut progressivement être élargie à un contrôle clinique, hormonal et d'imagerie / 6 mois puis après 5 ans à un contrôle/an.

⁴ L'irradiation du lit tumoral peut être proposée comme traitement adjuvant en cas de tumeur localement très invasive avec résection microscopiquement incomplète.

⁵ **Une chirurgie de propreté de la tumeur primitive est toujours conseillée en l'absence de contre-indication opératoire, en particulier en cas de tumeur hormono-sécrétante.**

⁶ **Chimiothérapie EDP : étoposide, doxorubicine et cisplatine (voir référence 1). Cette chimiothérapie doit également être envisagée rapidement si des taux suffisants de mitotane plasmatique (> 10 mg/L) ne sont pas obtenus rapidement chez le patient avec ACC avancé.**

⁷ **Divers autres schémas de chimiothérapie existent ainsi que des études de phase 3 ou 4 pour les ACC progressifs malgré toutes les options thérapeutiques décrites (voir référence 3 pour plus de détails).**

Dans les stades I à III (ACC localisés), on vise toujours, si possible et en première intention, la résection chirurgicale complète de la tumeur et de l'éventuelle extension loco-régionale et ganglionnaire (R0). Ensuite, et en fonction de l'agressivité de la tumeur et des signes d'invasion locale, certainement en cas de stade III et/ou de résection microscopiquement incomplète (R1 ou Rx), on peut considérer l'utilisation d'un traitement complémentaire adjuvant par mitotane. Une irradiation du lit tumoral dans cette indication peut également être envisagée mais sa place exacte doit encore être confirmée.

Si la tumeur récidive rapidement (endéans les 6 mois), il s'agit d'une forme agressive et l'ACC récidivant doit alors être traité comme un cancer avancé (voir ci-dessous). Si la récidive est tardive, et surtout si elle se produit en l'absence de mitotane, une nouvelle résection chirurgicale est indiquée (visant une résection de type R0) suivie d'un traitement adjuvant par mitotane ± chimiothérapie de type EDP (si la récidive est métastatique) ou radiothérapie loco-régionale (si la récidive est locale) (**Figure 4**)

Dans la majorité des stades IV et dans certains cas de stade III (ACC avancés), une résection chirurgicale complète est impossible. Une chirurgie de '*debulking*' est malgré tout recommandée si l'état général le permet. On envisage également une chirurgie des métastases si elles ne sont pas trop nombreuses et pour autant qu'elles soient résécables sans trop de dommage collatéral. Le traitement chirurgical sera suivi d'un traitement post-opératoire par mitotane à fortes doses, en association ou non à une chimiothérapie de type EDP. Un suivi sera effectué tous les 3 mois. En cas de régression ou de stabilité tumorale, on peut envisager une nouvelle chirurgie, tout en continuant le traitement médical.

En cas de maladie progressive, on change de type de chimiothérapie en ayant éventuellement recours à des traitements dits 'de sauvetage' (3,4). De nouvelles thérapies prometteuses dans ces formes avancées et évolutives sont encore à un stade d'expérimentation clinique, comme l'association de paclitaxel et sorafenib (26), l'association de bevacizumab et capecitabine (27) ou le sunitinib (28). Lorsque la chirurgie initiale ne peut être que très partielle ou lorsqu'elle est impossible, le pronostic est très sombre. On administre du mitotane associé ou non à une chimiothérapie EDP, en fonction de l'état général du patient et de son pronostic vital. La décision doit être ici personnalisée et prise après concertation entre tous les membres de l'équipe soignante, le malade et sa famille.

EN BREF

L'adénocarcinome cortico-surrénalien (ACC) est une tumeur rare, d'évolution très péjorative. Sa mise au point nécessite un bilan biologique, endocrinien et radiologique détaillé et spécifique. Le traitement doit être multidisciplinaire et se faire dans un milieu ayant l'expertise de ce type de cancer. Le pronostic est principalement influencé par la nature sécrétante ou non de la tumeur, le stade au diagnostic et la qualité de la résection chirurgicale initiale.

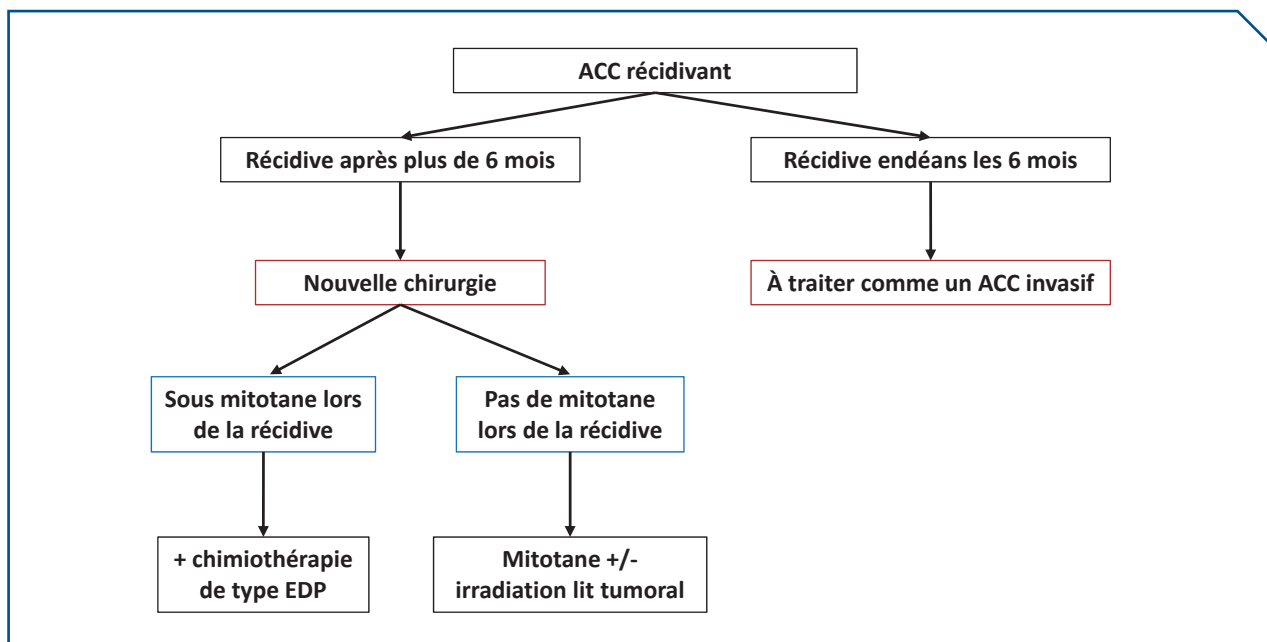


Figure 4. Stratégie de traitement proposée actuellement chez les patients présentant un adénocarcinome cortico-surrénalien (ACC) récidivant (schéma adapté de la référence 3).

RÉFÉRENCES

1. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 60: 273-287.
2. Allolio B, & Fassnacht M. Clinical Review: Adrenocortical carcinoma: Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027-2037.
3. Lacroix A. Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4812-4822.
4. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4551-4564.
5. Lacroix A & Hammer GD. Treatment of adrenocortical carcinoma. *UpToDate*®, <http://www.uptodate.com> 2013 ; site consulté le 19/09/2014.
6. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA *et al.* Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3775-3784.
7. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, Hickey RC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF *et al.* Surgical management, DNA content and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery* 1995; 118, 1090-1098.
8. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucksy P, Willenburg HS, Beuschlein F *et al.* Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a revised TNM Classification. *Cancer* 2004; 115: 243-250.
9. De Martino MC, Al Ghuzlan A, Aubert S, Assié G, Scoazec JY, Lebouleux S *et al.* Molecular screening for a personalized treatment approach in advanced adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4080-4088.
10. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M *et al.* Adrenal cancer: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 131-138.
11. Ronchi CL, Kroiss M, Sbiera S, Deutschbein T. & Fassnacht M. Current and evolving treatment options in adrenocortical carcinoma: where do we stand and where do we want to go? *Eur J Endocrinol* 2014; 171: R1-R11.
12. Lacroix A. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors. *UpToDate*®, <http://www.uptodate.com> 2014; site consulté le 27/10/2014.
13. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P *et al.* Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer : Poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2650-2655.
14. Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, Kroiss M, Ronchi C, Quinkler M *et al.* The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 181-191.
15. Chortis V, Taylor A, Shneider P, Tomlinsen JW, Hughes BA, O'Neil DM *et al.* Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 161-171.
16. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA *et al.* Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2372-2380.
17. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Lebouleux S, Daffara F *et al.* Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 263-270.
18. Else T, Williams AR, Sabolch A, Jolly S, Miller BS & Hammer GD. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 455-461.
19. Schlumberger M, Brugieres L, Gicquel C, Travaglini JP, Droz JP & Parmentier C. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2997-3000.
20. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A & Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer* 1998; 83: 2194-2200.
21. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S *et al.* Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000; 11: 1281-1287.
22. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A *et al.* Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2189-2197.
23. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M *et al.* Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4501-4504.
24. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG *et al.* A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:192-197.
25. Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF *et al.* Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2796-2804.
26. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, Germano A, Ardito A, Priola AM *et al.* Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 451-458.
27. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, Kroiss M, Johanssen S, Hahner S *et al.* Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 349-356.
28. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp NP, Lankeet N, Pöllinger A *et al.* Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: A phase II, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (10): 1-8.

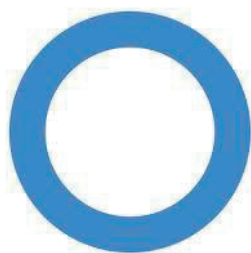
Correspondance

AFFILIATIONS

- 1 Service d'Endocrinologie et Nutrition
 - 2 Service de Chirurgie et Transplantation abdominale
 - 3 Service d'Oncologie médicale
- Cliniques universitaires St-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

Pr. DOMINIQUE MAITER

Cliniques universitaires St-Luc
Service d'endocrinologie et Nutrition, Cliniques Saint-Luc
Avenue Hippocrate 55 bte 1.55.06 ; 1200 Bruxelles
E-mail : dominique.maiter@uclouvain.be



Prix Novo Nordisk de Diabétologie, édition 2015-2016

Le prix « Novo Nordisk de Diabétologie » est un prix organisé tous les deux ans ayant pour but de promouvoir la recherche dans le domaine du diabète. En plus de la recherche clinique, des projets épidémiologiques et plus fondamentaux sont également admissibles.

Le prix, qui a été décerné pour la première fois en 1990, en est à sa 13^{ème} édition. Depuis la première édition, la liste de lauréats et de projets gagnants est devenue impressionnante.

Le lauréat de la dernière édition était le Prof. Dr. G. Martens (UZ Brussel) avec le projet intitulé : « Beta cell profiling for identification of novel therapeutic targets and diagnostic biomarkers ».

L'inscription se déroule au moyen d'un courrier électronique adressé à ktwa@novonordisk.com comprenant les données du candidat ainsi que le titre du projet avant le 13 septembre 2015. La date limite pour l'envoi de la thèse finale est le 31 décembre 2015 et le prix sera décerné lors du dernier trimestre de l'année 2016.

Pour tout renseignement supplémentaire veuillez visiter notre site internet www.novonordisk.be.

changing
diabetes®



98 comp. PP € 24,90	42 comp. PP € 13,50
------------------------	------------------------

CNK 2854-412 CNK 2854-420



COMPOSITION :
200 mg d'extrait sec
de **passiflore**

POSOLOGIE :
Stress mental :
1 à 2  matin et soir
Endormissement :
1 à 2  le soir
(une demi-heure avant le coucher)

Sedistress®
s'appelle
maintenant

Sedistress® 200

La composition et la posologie restent les mêmes !

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Sedistress 200 comprimés enrobés • **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé enrobé contient 200 mg d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L., herba (équivalent à 700 mg – 1000 mg de passiflore). • **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé enrobé de teinte rose, de forme oblongue et biconvexe. • **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour diminuer les symptômes modérés du stress mental, tels que la nervosité, l'inquiétude ou l'irritabilité et pour faciliter l'endormissement. Ce médicament est un médicament traditionnel à base de plantes, son usage est réservé aux indications spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage. Sedistress 200 est destiné aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans. • **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Adultes et adolescents de 12 ans et plus : - Pour diminuer le stress mental passager : 1 à 2 comprimés matin et soir. Sur conseil du médecin ou du pharmacien, la posologie peut être augmentée (maximum 8 comprimés par jour). - Pour faciliter l'endormissement : 1 à 2 comprimés le soir une demi-heure avant le coucher. Population pédiatrique : En l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée sauf avis médical. Durée du traitement : Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 21 jours d'utilisation, il est recommandé de consulter un médecin. La durée du traitement ne devrait pas excéder 6 mois d'utilisation continue. Mode d'administration : Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau. • **Contre-indications :** Hypersensibilité à un des constituants de la préparation. • **Effets indésirables :** A ce jour, un cas d'hypersensibilité (vasculite) et un cas de nausée et tachycardie ont été mentionnés. La fréquence de ces manifestations n'est pas connue. Il est conseillé au patient de mentionner tout effet inattendu, autre que ceux mentionnés ci-dessus à son médecin ou pharmacien pendant la prise de Sedistress 200. • **TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT :** Tilman s.a., Zoning Industriel Sud 15, 5377 Baillonville, Belgique. • **NUMERO DE L'ENREGISTREMENT :** BE-TU392777 • **STATUT DE DELIVRANCE :** Délivrance libre. • **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 12/2014.



Votre santé par les plantes

TILMAN SA • Z.I. Sud 15 • B-5377 Baillonville

SED1200-02/2015

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.

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.

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

medical publishing

...our knowledge is your success!

CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

Nos services

Medical writing

Rédaction de publications médicales en anglais

Medical editing

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

Medical translation

Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

Quelques références

Facultés de médecine

Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

Journaux

European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.



Dr Gabrielle

CREMER CONSULTING

CREMER CONSULTING SARL

Dr Gabrielle Cremer
14 rue Sleidan · F-67000 STRASBOURG
Tél. +33 3 88 35 14 72
info@cremerconsulting.com
www.cremerconsulting.com

0,25 mg x 50 comprimés	7,59
0,5 mg x 50 comprimés	12,35
0,75 mg/ml x 20 ml gouttes	9,07
1 mg x 50 comprimés	21,32
2 mg x 50 comprimés	33,27
0,5 mg x 30 comprimés Retard	8,87
1 mg x 30 comprimés Retard	15,12
2 mg x 30 comprimés Retard	26,08



Un traitement adapté à chaque patient anxieux*

• L'ACTION RAPIDE

Cmax 1 à 2 h après la prise
COMPRIMÉS SÉCABLES

Xanax[®]

0,25 mg

0,50 mg

1 mg

2 mg

• LA FACILITÉ D'EMPLOI

• L'ACTION CONSTANTE
Cmax 5 à 11 h après la prise

Xanax[®] RETARD

0,50 mg

1 mg

2 mg

• TRAITEMENT INDIVIDUEL

• FACILITE LA REDUCTION
PROGRESSIVE DE LA DOSE

Xanax[®] GOUTTES

20 ml



* Notice

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



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : XANAX 0,25 mg comprimés, XANAX 0,5 mg comprimés, XANAX 1 mg comprimés, XANAX 2 mg comprimés, XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée, XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg comprimés, XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg d'alprazolam comme principe actif. XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg d'alprazolam comme principe actif. XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg d'alprazolam comme principe actif. XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes. Les gouttes de XANAX contiennent 0,75 mg/ml d'alprazolam comme principe actif. Excipients à effet notoire: Chaque comprimé de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg contient 96 mg de lactose. Chaque comprimé de 2 mg contient 192 mg de lactose. Chaque comprimé à libération prolongée contient 221,7 mg de lactose. Chaque ml de solution buvable en gouttes contient 128,65 mg d'éthanol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimés :** XANAX 0,25 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, blancs. XANAX 0,5 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, roses. XANAX 1 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, de couleur lavande. XANAX 2 mg comprimés sécables, oblongs, blancs. Comprimés à libération prolongée XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, bleus. XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, blancs. XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée, pentagonaux, bleus. XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée, triangulaires, blancs. Solution buvable en gouttes. XANAX 0,75 mg/ml solution incolore. **4.1 Indications thérapeutiques XANAX** est indiqué pour le traitement symptomatique des affections suivantes: anxiété et trouble panique avec ou sans agoraphobie. XANAX n'est indiqué que si les symptômes sont sévères, invalidants ou responsables d'une souffrance extrême. **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie:** XANAX comprimés sécables : La dose optimale doit être déterminée de manière individuelle en fonction de la sévérité des symptômes et de la réponse du patient. En cas d'effets indésirables sévères avec la posologie initiale, la dose doit être réduite. Dans les rares cas où une posologie plus élevée est nécessaire, celle-ci doit être adaptée progressivement, en commençant par une dose vespérale plus élevée, afin d'éviter les effets indésirables. En général, les patients qui n'ont pas encore pris de médicaments psychotropes requièrent des doses plus faibles que ceux qui ont déjà été traités par tranquillisants, antidépresseurs ou hypnotiques, ou que les alcooliques chroniques. Pour éviter une ataxie et une sédation excessive, il est conseillé d'utiliser la plus faible dose efficace. C'est surtout important chez les patients âgés et/ou affaiblis. XANAX Retard comprimés à libération prolongée : si les comprimés à libération prolongée d'alprazolam doivent être administrés une fois par jour, il est préférable de prendre la dose le matin. XANAX Solution buvable en gouttes : les recommandations de dosages sont identiques à celles des comprimés. La concentration de la solution buvable en gouttes est de 0,75 mg/ml. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'alprazolam chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies ; pour cette raison, l'utilisation de l'alprazolam n'est pas recommandée. **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ANXIÉTÉ** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : varié entre 0,25 mg et 0,5 mg trois fois par jour. Posologie habituelle : La posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale de 4 mg, administrée en plusieurs prises. XANAX Retard comprimés à libération prolongée Dose initiale habituelle : 1 mg par jour, réparti en 1 ou 2 prises. Posologie habituelle : La posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale de 4 mg, répartie sur 1 ou 2 prises. **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DU TROUBLE PANIQUE :** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : varie de 0,5 mg à 1 mg avant le coucher. Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. Des doses supplémentaires peuvent être ajoutées pour atteindre 3 ou 4 administrations par jour. XANAX Retard comprimés à libération prolongée. Dose initiale habituelle : varie de 0,5 mg à 1 mg avant le coucher. Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. La dose doit être répartie sur 1 à 2 administrations par jour. La dose peut être augmentée au maximum de 1 mg tous les trois à quatre jours. Dans les études cliniques, la posologie moyenne a été de 6 + 2 mg. Dans des cas exceptionnels, une dose maximale de 10 mg/jour s'est avérée nécessaire chez quelques patients. **TRAITEMENT DES PATIENTS GERIATRIQUES OU AFFAIBLIS :** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : 0,25 mg deux à trois fois par jour. Posologie habituelle : Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement en fonction de la tolérance. XANAX Retard comprimés à libération prolongée. Dose initiale habituelle : 0,5 mg à 1 mg par jour, réparti en 1 ou 2 prises. Posologie habituelle : 0,5 mg à 1 mg par jour, à augmenter si nécessaire progressivement en fonction de la tolérance. La dose initiale doit être réduite s'il se produit des effets indésirables. **ARRÊT DU TRAITEMENT** Etant donné qu'il s'agit d'un traitement symptomatique, les symptômes initiaux peuvent à nouveau réapparaître après l'arrêt du traitement. La dose doit être réduite de manière progressive. Il est recommandé de réduire la dose journalière de XANAX de 0,5 mg au maximum tous les trois jours. Chez certains patients, il peut même s'avérer nécessaire de diminuer la dose encore plus lentement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le traitement doit être le plus court possible. Le patient doit être régulièrement réévalué et la nécessité d'un traitement prolongé doit être évaluée, surtout lorsque les symptômes du patient sont plus légers et pourraient ne plus nécessiter de traitement médicamenteux. La durée moyenne du traitement ne peut dépasser 8 à 12 semaines, y compris le processus de réduction progressive de la dose. Dans certains cas, un allongement de la période de traitement peut être nécessaire : cela ne peut cependant se faire qu'après une réévaluation du patient par un médecin spécialisé. **Mode d'administration. DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX GOUTTES** 10 gouttes correspondent à 0,25 mg d'alprazolam ; 20 gouttes, à 0,5 mg. **DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX RETARD COMPRIMÉS :** Les comprimés de XANAX Retard libèrent de l'alprazolam de manière retardée. On ne peut pas mâcher ni écraser les comprimés ; ils doivent être avalés entiers. **DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX 2 MG COMPRIMÉS :** Le comprimé peut être divisé en deux et si nécessaire en quatre morceaux. Pour cela, poser le comprimé sur une surface dure, la face évidée tournée vers le bas. En appuyant avec le pouce sur le comprimé, vous obtenez deux morceaux identiques contenant chacun 1 mg. Ces morceaux peuvent encore être divisés si nécessaire. Posez de nouveau le comprimé sur une surface dure, la face évidée tournée vers le bas, et appuyez fortement avec le pouce. Vous obtenez maintenant deux morceaux contenant chacun 0,5 mg. De cette manière, vous obtenez les morceaux suivants des comprimés de XANAX : Vous pouvez conserver ces morceaux dans le bouchon du flacon en verre, spécialement conçu à cet effet. **4.3 Contre-indications** XANAX est contre-indiqué en cas de myasthénie grave. Et hypersensibilité à l'alprazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Insuffisance respiratoire sévère, syndrome des apnées du sommeil, insuffisance hépatique sévère, enfants de moins de 6 ans. **4.8 Effets indésirables** Les effets indésirables les plus gênants de XANAX sont basés sur une extension de l'activité pharmacologique de l'alprazolam. La survenue ou non de certains effets indésirables dépend totalement de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée. Les effets indésirables possibles s'observent généralement en début de traitement et disparaissent habituellement avec la poursuite de l'administration du médicament ou lors de la réduction de la dose. Les effets indésirables rapportés dans plus d'un cas isolé sont repris dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme telles : 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), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables associés au traitement par l'alprazolam chez les patients participant à des études cliniques contrôlées et rapportés lors de l'expérience post-commercialisation étaient les suivants: **Affections endocriniennes:** Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Hyperprolactinémie **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : Diminution de l'appétit **Affections psychiatriques:** Très fréquent (≥1/10) : Dépression, Fréquent (≥1/100 à <1/10) : état confusionnel, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido **Peu fréquent (≥1/100 à <1/100) :** Manie, hallucinations, colère, agitation **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** hypomanie, agressivité, hostilité, pensées anormales, hyperactivité psychomotrice **Affections du système nerveux:** Très fréquent (≥1/10) : sédation, somnolence, ataxie, troubles de la mémoire, dysarthrie, vertiges, maux de tête **Fréquent (≥1/100 à <1/10) :** Troubles de l'équilibre, anomalies de coordination, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements **Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) :** Amnésie **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** déséquilibre du système nerveux autonome, dystonie. **Affections oculaires:** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : vision trouble. **Affections gastro-intestinales:** Très fréquent (≥1/10) : constipation, sécheresse de la bouche **Fréquent (≥1/100 à <1/10) :** maux de gorge **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** troubles gastro-intestinaux. **Affections hépatobiliaires:** Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) : hépatite, anomalies de la fonction hépatique, jaunisse. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : Dermatite **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** Œdème de Quincke, réaction de photosensibilité. **Affections musculosquelettiques et systémiques:** Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) : faiblesse musculaire **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) : incontinence **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** rétention urinaire **Affections des organes de reproduction et du sein:** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : troubles sexuels **Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) :** irrégularité des menstruations **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Très fréquent (≥1/10) : fatigue, irritabilité **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** œdème périphérique **Investigations:** Fréquent (≥1/100 à <1/10) : diminution du poids, augmentation du poids **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données) :** augmentation de la pression intraoculaire. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés: **Affections hépatobiliaires** Rare : cholestase. **Affections hématoalogiques et du système lymphatique** Rare : agranulocytose. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Rare : dépression respiratoire chez les patients atteints d'affections respiratoires chroniques spécifiques. **Affections du système immunitaire** Rare : réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques ou anaphylaxiques). **Affections du rein et des voies urinaires** Rare : anomalies sporadiques de l'ovulation et gynécomastie. **Affections gastro-intestinales** Rare : anorexie. Lors de traitement à doses élevées, comme c'est habituellement le cas pour les troubles paniques, on a observé les effets indésirables suivants plus souvent qu'avec un placebo : sédation, somnolence, fatigue, ataxie, troubles de la coordination, troubles de la parole. Les effets indésirables suivants ont été moins souvent observés : modifications de l'humeur, symptômes gastro-intestinaux, dermatite, troubles de la mémoire, dysfonction sexuelle, troubles cognitifs et confusion. **AUTRES EFFETS DUS A L'UTILISATION DE BENZODIAZEPINES :** réactions paradoxales telles qu'irritabilité, stimulation, colère, comportement agressif ou hostile, agitation accrue, nervosité, anxiété ou insomnie. Dans de nombreux rapports de cas spontanés d'effets indésirables comportementaux, les patients recevaient concomitamment d'autres médicaments du SNC et/ou étaient décrits comme ayant des antécédents d'affections psychiatriques. Les patients qui ont un trouble de personnalité borderline, des antécédents de comportements violents ou agressifs dans le passé, ou d'abus d'alcool ou de médicaments peuvent être à risque de présenter de tels effets. Des cas d'irritabilité, hostilité et pensées intrusives ont été rapportés lors de l'arrêt de traitement par l'alprazolam chez des patients souffrant de troubles de stress post-traumatiques. Dépendance psychique et physique. Symptômes de sevrage : Lorsqu'une dépendance physique s'est développée, un arrêt brutal du traitement peut s'accompagner de symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent aller de céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité à une désorientation, une dépersonnalisation, une baisse de l'ouïe, une raideur et des picotements dans les extrémités, une hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, des hallucinations ou des crises épileptiques. Des phénomènes de rebond tels qu'insomnie et anxiété peuvent se produire à l'arrêt du traitement. Des modifications de l'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'agitation peuvent également y être associés. On a fait état d'une consommation abusive de benzodiazépines. Ce sont surtout les symptômes sévères qu'on observe davantage chez les patients qui ont subi un traitement prolongé à doses élevées. Ces symptômes de sevrage ont également été observés lors d'une réduction rapide de la dose ou d'un arrêt brutal du traitement. Il est des fois indiqué de réduire lentement la dose lors de l'arrêt du traitement. Il est conseillé de ne pas réduire la dose journalière des comprimés de XANAX plus vite que 0,5 mg tous les trois jours. Chez certains patients, une réduction de la dose encore plus lente est indiquée (voir également rubrique 4.2). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles 8. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** XANAX 0,25 mg comprimés: BE120994, XANAX 0,5 mg comprimés: BE120933, XANAX 1 mg comprimés: BE135046, XANAX 2 mg comprimés: BE147576, XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée: BE173223, XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée: BE173232, XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée: BE173241, XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée: BE173257, XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes: BE187311 10. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2014 Sur prescription médicale.

TRIPLIXAM[®]

COVERAM[®]

COVERSYL[®] ***PLUS***

COVERSYL[®]

Preterax[®]



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, sécable gravé sur les deux faces; «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **Indications thérapeutiques:** 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. (1/2 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 séabilité 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 la miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE*:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamidés 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; déconseillés: 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. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT*:** 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. **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: **Hypoglycémies:** Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et de 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 adrénérurgiques 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). -Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. -Troubles hépto-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un icterus 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'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **SURDOSAGE*:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possible 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*:** 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 à une absorption de glucose. **Propriétés hémovasculaires. 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. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 07/2012. **Date d'approbation du texte:** 09/2012 *Pour une information complète se référer au RCP