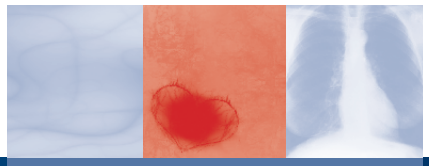
VCP
VAISSEAUX · CŒUR · POUMONS



www.vcp-bhl.be

20 octobre -20 novembre 2020
Mensuel
Bureau de dépôt - Charleroi X
P301158
Vol 25 | N°5 | 2020

## L'ablation par cryoballonnet des veines pulmonaires comme traitement de la fibrillation auriculaire

Ingrid Overeinder, Gezim Bala, Thiago Guimarães Osório, Gian-Battista Chierchia, Carlo de Asmundis (UZ Brussel, VUB)

## Diabète de type 1: objectif guérison

Chantal Mathieu (KU Leuven), au Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète

## Le rôle d'ERBB4 dans le cancer

Lindsey Dugaucquier[1], Eline Feyen[1], Gilles W. De Keulenaer[1,2], Vincent F. Segers[1,3]
(1. Universiteit Antwerpen, 2. ZNA Middelheim, 3. UZ Antwerpen)

Retrouvez VCP sur internet

Eliquis®
apixaban
2000659 • janvier 2020
Bristol-Myers Squibb
Pfizer

Editeur responsable: V. Ledercq - 6 avenue des Fougères - 1950 Kraainem
VCP_25_05_F_2020
ISSN 1371-8665

Trimbow®

# La seule trithérapie fixe en formulation extrafine[1-4]

pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par[1] :

- ICS/LABA
- LABA/LAMA
- Triple thérapie libre*

**2 inhalations ☀ et 2 inhalations ☽ pour le traitement des symptômes diurnes et nocturnes[1]**

LABA = bêta-2-agoniste de longue durée d'action
LAMA = antagoniste muscarinique de longue durée d'action
ICS = corticostéroïde inhalé

**Maintenant remboursé en catégorie B : une simple prescription, sans demande de remboursement[3]**

dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

Aussi disponible en tri-pack. Traitez vos patients pendant 3 mois pour € 12,10.[3]

* Triple thérapie libre = ICS/LABA + LAMA. Voir aussi SmPC Trimbow - section 5.1: Etude TRINITY

| Conditionnement | Prix public ancien | Prix public nouveau | Patient actif | Patient VIPO |
|---|---|---|---|---|
| Trimbow® pMDI single pack | € 73,86 | € 62,39 | € 12,10 | € 8,00 |
| Trimbow® pMDI tri-pack | € 185,34 | € 163,42 | € 12,10 | € 8,00 |

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et les exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : *Adultes :* La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. Populations particulières : *Personnes âgées :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). *Insuffisance rénale :* Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trimbow ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance hépatique :* En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). *Population pédiatrique :* Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Mode d'administration : Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP complet). L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Trimbow ont été la candidose buccale (survenue chez 0,8 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 %), déjà décrite avec les bêta-2-agoniste de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 %), effet connu des anticholinergiques. Tableau récapitulatif des effets indésirables : Le programme de développement clinique de Trimbow a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée, sévère ou très sévère. Au total, 3 346 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol dihydraté / glycopyrronium 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Infections et infestations :* Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale[1], infection des voies urinaires[1], rhinopharyngite[1]. Peu fréquent : Grippe[1], mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne[1], sinusite[1], rhinite[1], gastroentérite[1], candidose vulvovaginale[1]. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Peu fréquent : Granulopénie[1]. Très rare : Thrombopénie[1]. *Affections du système immunitaire : Peu fréquent :* Dermatite allergique[1]. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. Affections endocriniennes : Très rare : Inhibition des fonctions surrénaliennes[1]. *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. *Affections psychiatriques :* Peu fréquent : Impatiences[1]. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice[1], troubles du sommeil[1], anxiété[1], syndrome dépressif[1], agression[1], troubles du comportement (principalement chez l'enfant)[1]. Rare : Insomnie. *Affections du système nerveux :* Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie[1], hypoesthésie[1]. Rare : Hypersomnie. *Affections oculaires :* Fréquence indéterminée : Vision floue[1] (voir également rubrique 4.4 du RCP complet). Très rare : Glaucome[1], cataracte[1]. *Affections de l'oreille et du labyrinthe :* Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache[1]. *Affections cardiaques :* Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie[1], palpitations. Rare : Angor (stable1 et instable), extrasystoles ventriculaires[1], tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. *Affections vasculaires :* Peu fréquent : Hyperhémie[1], bouffée vasomotrice[1], hypertension artérielle : Rare : Hématome. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Fréquent : Dysphonie. Peu Fréquent : Toux, toux productive[1], irritation de la gorge, épistaxis[1]. Rare : Bronchospasme paradoxal[1], douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche : Très rare : Dyspnée[1]. *Affections gastro-intestinales :* Peu fréquent : Diarrhée[1], bouche sèche, dysphagie[1], nausées[1], dyspepsie[1], sensation de brûlure des lèvres[1], caries dentaires[1], stomatite (aphteuse). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Peu fréquent : Rash[1], urticaire[1], prurit[1], hyperhidrose[1]. Rare : Angiœdème[1]. *Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :* Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses[1], douleur musculosquelettique du thorax[1]. Très rare : Retard de croissance[1]. *Affections du rein et des voies urinaires :* Rare : Dysurie[1], rétention urinaire, néphrite[1]. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Peu fréquent : Fatigue[1] : Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques[1]. Investigations : Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée[1], numération plaquettaire augmentée[1], acides gras libres augmentés[1], insuline sanguine augmentée[1], acido-cétose[1], diminution de la cortisolémie[1]. Rare : Augmentation de la pression artérielle[1], diminution de la pression artérielle[1]. Très rare : Diminution de la densité osseuse[1]. [1] Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : *dipropionate de béclométasone :* pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. *formotérol :* hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. *glycopyrronium :* glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. 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. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 23 janvier 2019.

**REFERENCES : 1)** SmPC Trimbow® 2019. **2)** http://www.ema.europa.eu/ema/ **3)** www.inami.be. **4)** www.cbip.be.

0455/TCP/Trim/BE/02-2020

Vaisseaux
Coeur
Poumons

10x par an
(éditions spéciales incluses)

Vaisseaux,
Coeur, Poumons
est une publication
réservée aux Cardiologues,
Pneumologues, Internistes,
Intensivistes et Chirurgiens
cardiovasculaires

Tirage
4.300 exemplaires

Rédacteur en chef
Dr Jean-Yves Hindlet

Rédaction
Dr Philippe Mauclet
Pierre Dewaele
Dr Dominique-Jean Bouilliez
Dr Alex Van Nieuwenhove

Lay-out
Sandrine Virlée

Assistante de rédaction
Orianne du Quesne

Publicité
Catherine Motte
c.motte@rmnet.be

Editeur Responsable
Dr Vincent Leclercq

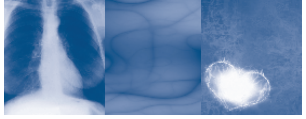
Abonnement annuel
(Belgique)
abonnement@rmnet.be
€120

UPP
Membre de l'Union des Editeurs de la Presse Périodique

Tous droits réservés,
y compris la traduction,
même partiellement.
Paraît également en
néerlandais.

reflexion
medical network

Copyright
Reflexion Medical Network
Avenue des Fougères 6
1950 Kraainem
tél 02/785.07.20



ÉDITORIAL

# Vivre, c'est bouger!

**Tous les spécialistes s'unissent pour dénoncer un état sanitaire post-covid dégradé. Or, il n'était déjà pas extraordinaire. Et là, comme pendant le confinement, c'est le silence total au niveau des autorités de santé. Rien, nada, pas la moindre initiative visant à (re)mettre en mouvement les Belges...**

Le constat est unanime: les patients chroniques ont déserté les consultations pendant le confinement. Et les choses ne s'améliorent que peu depuis. C'est le cas en cardiologie bien évidemment. Les hôpitaux ont été nombreux à lancer des appels alarmés, signalant notamment que le nombre d'infarctus hospitalisés avait chuté drastiquement (-50% d'hospitalisations pour STEMI selon une enquête menée par l'ESC; voir référence 1). C'est aussi le cas pour les syndromes coronaires chroniques et les patients à risque modéré ou élevé – comme les diabétiques – qui ne se sont plus présentés à la même fréquence.

Tous les spécialistes sont d'accord sur au moins un point: l'état sanitaire post-covid sera dégradé. Or, la situation n'était déjà guère brillante. Moins d'un tiers (30%) de la population adulte (18 ans et plus) répond aux recommandations de l'OMS de consacrer au moins 150 minutes par semaine à une activité physique modérée (2). En outre, si l'on se base sur les chiffres du baromètre santé nutrition français, on peut estimer que 12% des Belges passent plus de 8h30 assis par jour.

Pourtant, l'activité physique et/ou sportive est bénéfique à tout âge. Elle diminue la mortalité globale toutes causes confondues et augmente ainsi l'espérance et la qualité de vie. L'activité physique et/ou sportive réduit le risque cardiovasculaire, le risque thromboembolique, joue un rôle déterminant dans la prévention du diabète de type 2, de certains cancers (colon, sein), mais aussi de troubles cognitifs et dépressifs. Lorsque la maladie est installée, l'activité physique et/ou sportive a un impact important sur l'évolution de la maladie (3, par exemple).

La sédentarité est le 4$^{e}$ facteur de mortalité cardiovasculaire le plus important, on a tous tendance à l'oublier et à ne pas communiquer suffisamment en ce sens vers nos patients ni vers les citoyens bien portants .

Selon le Conseil national français des activités sportives, la différence en dépenses santé entre un sédentaire et un non-sédentaire atteint 250€ par an, ce qui représente une charge financière colossale pour l'État, qui devrait être sensible à ce genre d'argument.

Le Covid-19 aura démontré qu'être obèse, hypertendu, cardiaque ou insuffisant respiratoire, être de sexe masculin ou simplement âgé, représentaient des vulnérabilités de santé. Il faut inciter ces personnes à bouger pour leur santé et indirectement pour leur survie en cas d'infection en respectant les consignes du déconfinement.

Le confinement et les mesures sécuritaires actuelles n'empêchent nullement la pratique régulière de l'exercice physique, à l'extérieur ou même en salle de sport en respectant les mesures de distanciation.

La population, rendue anxieuse par la communication souvent inappropriée des médias et/ou perturbée par les voix discordantes des experts, est davantage préoccupée par la peur d'attraper le Covid-19 que par la prise en charge de ses propres facteurs de risque de santé. Alors même qu'elle sait que l'infection se développe de façon bénigne dans la grande majorité des cas (> 85% des cas).

Les épreuves sportives compétitives ou récréatives sont annulées les unes après les autres, même celles qui se déroulent en plein air, dans un respect global des règles, ce qui est un très mauvais signal, car il sous-entend que ces activités sportives sont plus dangereuses que bénéfiques.

V2927f

Pourtant, la communication est simple: bougez, bougez, bougez! (En extérieur, c'est plus sûr). Bien sûr, on sait que la prévention ne dispose que d'un budget infiniment petit, même hors pandémie, mais il me semble qu'un message positif, facile à communiquer, serait à la fois bon pour le moral de la population et pour la santé publique.

Plus encore et, même si rien ne peut plus être comme avant le 15 mars 2020, il est grand temps de tout repenser, restructurer, réévaluer et sécuriser, afin de répondre à cet enjeu formidable de la dispensation de l'activité physique comme thérapie non médicamenteuse.

Il faut innover pour définir un nouveau parcours de soins sport santé (un projet dont nous vous reparlerons, qui prévoit de screener les plus de 50 ans et de les orienter vers l'activité physique la plus adéquate). Comme on pouvait le lire dans une carte blanche publiée il y a plus d'un an dans la ***Libre***, il y a mieux et plus fort que la recommandation: la prescription! En la matière, plusieurs initiatives émergent. La France notamment, qui revoit sa première législation sur le sport sur ordonnance afin de la rendre plus opérationnelle. Quelque 138 maisons sport-santé certifiées ont été inaugurées en France en janvier 2020 et 500 sont prévues à l'horizon 2020. En Belgique, à l'exception de quelques communes qui ont développé le sport sur ordonnance et d'autres qui soutiennent activement l'activité physique adaptée, ces initiatives relèvent encore trop souvent du niveau local et ne touchent qu'une partie trop restreinte de la population. Sans coordination entre les acteurs impliqués, INAMI, mutuelles, milieux médical, paramédical, associatif et APA/sportif, et sans cadre législatif, le modèle peinera à s'étendre (4). Et là, comme pendant le confinement, c'est le silence total au niveau des autorités de santé.

Que les (9) ministres de la Santé rappellent la nécessité pour les Belges de pratiquer une activité physique ou sportive tant du point de vue du bien-être que de la santé de chacun fait partie de leur mission et correspond à un domaine où l'unanimité pourrait, pour une fois, être obtenue. La pratique d'une activité physique et sportive est un enjeu de santé publique d'autant plus dans la crise que nous traversons.

Sauf si on commence à débattre inutilement de la nécessité de porter le masque pendant l'effort, en salle ou à l'extérieur, dans les vestiaires ou la douche, seul ou en groupe, et de la distance, surface ou volume minimal pour pratiquer son activité, ce qui a le don de démotiver et inquiéter en même temps les citoyens.

Alors, Mesdames et Messieurs les Ministres de la Santé, qu'en pensez-vous ?

**Marc Tomas**
Cardiologue

Références
1. Pessoa-Amorim G, et al. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa046
2. https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/determinants-de-sante/activite-physique
3. Muller Th. Louvain Médical 2015;134:435-8.
4. https://www.lalibre.be/debats/opinions/prescrire-la-pratique-d-une-activite-physique-un-enjeu-de-sante-publique-la-carte-blanche-de-politiques-mutualistes-et-academiques-5d2f4272f20d5a58a8328daa

# DEFIGARD® HD-7

*by Schiller*

## À la pointe de la technologie pour sauver des vies

Le **DEFIGARD® HD-7** concentre toute l'expérience de SCHILLER en matière de défibrillateur, d'ECG et de connectivité. Il bénéficie d'une interface simple permettant d'accéder aux principales fonctions. Fiable, compact et léger, le **DEFIGARD® HD-7** garantit une excellente prise en charge du patient.

## Défibriller en toute confiance

### Gain de temps

- écran tactile 7'' facile à l'emploi (6 dérivations),
- palettes intuitives,
- 1 seul connecteur pour les électrodes, les cuillers et les palettes.

### Connectivité

- SEMA, système central de gestion des données SCHILLER,
- compatible avec d'autres appareils,
- autotests, mises à jour automatiques.

### Flux de travail sans papier

- connexion via le système SEMA, Wi-Fi, connexion par USB.

### Sécurité

- cyber sécurité WPA2, 24 h de mémoire.

### Multifonction

- mesures de grande qualité : $SpO_2$, $EtCO_2$,Capno, NIBP, ECG, Respiration, HR,...

SCHILLER
The Art of Diagnostics

**arseus-medical.be/fr/schiller-hd7**

## *Arseus Medical Group, des solutions innovantes pour les professionnels de la santé

Leader belge de référence dans la distribution de produits et d'équipements médicaux et paramédicaux, Arseus Medical Group propose des marques renommées aux services de soins intensifs, cardiologie, vasculaire, pneumologie, neurologie et revalidation.

### UN ENGAGEMENT FORT

Les 50 conseillers-experts d'Arseus Medical Group présentent des solutions «tailor made» et globales. Ils oeuvrent en permanence pour construire des partenariats durables basés sur la confiance mutuelle.

### UN SERVICE PERFORMANT

Grâce à 2 centres logistiques (Bornem et Zulte) la majorité des commandes est livrée très rapidement dans toute la Belgique. De leur côté les techniciens d'Arseus Medical Group assurent un service impeccable, 24h/24 et 7j/7 : du montage à la maintenance.

### DES PRODUITS DE POINTE

Dans un environnement changeant, il faut oser agir différemment. Proposer des solutions innovantes basées sur des produits et des services de pointe, par exemple en cardiologie, avec la distribution du défibrillateur DEFIGARD®.

Arseus Medical Group est le distributeur de DEFIGARD® pour la Belgique.
www.arseus-medical.be
contact : info@arseus-medical.be
tél : 03 830 73 00

ARSEUS MEDICAL GROUP
Driving superior care

| | |
|---|---|
| CORUNO 28 comprimés 16 mg | 28,31 € Bf a priori* |
| CORUNO 42 comprimés 16 mg | 35,97 € Bf a priori* |

**DENOMINATION DU MEDICAMENT.** CORUNO 16 mg comprimés à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** La substance active est la molsidomine. Elle est présente à raison de 16 mg par comprimé de Coruno. Coruno contient du lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimés à libération prolongée. Comprimés ronds, biconvexes, constitués de trois couches: une couche active de couleur blanche entre deux couches inactives de couleur jaune pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Traitement prophylactique et traitement au long cours de l'angine de poitrine. NB: Les comprimés de Coruno ne sont pas adaptés au traitement de la crise d'angor. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Adultes: La posologie est de 1 comprimé par jour, à prendre le matin au petit déjeuner. Patients âgés ou souffrant d'insuffisance rénale: La pharmacocinétique de la molécule n'est pratiquement pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, ni chez le patient âgé. Une adaptation de la posologie n'est donc généralement pas nécessaire chez ces patients. Patients souffrant d'insuffisance hépatique: En cas d'insuffisance hépatique, la posologie sera adaptée avec précaution; elle pourra être plus faible que chez un sujet présentant une fonction hépatique normale. Mode d'administration: Avaler les comprimés avec un peu d'eau, sans les croquer ni les sucer, le matin au petit déjeuner. Les comprimés ne peuvent pas être coupés. **CONTRE-INDICATIONS.** L'administration de Coruno est contre-indiquée en cas de: hypersensibilité à la molsidomine ou à l'un des excipients de Coruno; insuffisance circulatoire aiguë (par ex. choc cardiogénique); hypotension grave; infarctus myocardique aigu associé à une pression de remplissage abaissée; insuffisance ventriculaire gauche associée à une pression de remplissage abaissée; grossesse et allaitement; ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). L'administration concomitante d'un dérivé nitré ou d'un donneur de monoxyde d'azote et de médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (sildénafil, vardénafil, tadalafil) est contre-indiquée en raison d'un risque d'hypotension grave secondaire à la potentialisation des effets pharmacologiques du dérivé nitré ou du donneur de NO. **EFFETS INDESIRABLES.** Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, qui surviennent en début de traitement. Elles s'atténuent ou disparaissent le plus souvent au cours du traitement. Exceptionnellement, d'autres effets indésirables peuvent également survenir. Ils sont classés dans le tableau ci-dessous par fréquence selon la convention suivante: fréquents (≥1/100, < 1/10), peu fréquents (≥1/1.000, < 1/100), rares (≥1/10.000, < 1/1.000), très rares (< 1/10.000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** thrombocytopénie (fréquence indéterminée). **Affections du système immunitaire:** choc anaphylactique (très rares).**Affections du système nerveux:** céphalée (fréquents), sensation vertigineuse (peu fréquents). **Affections vasculaires:** hypotension, hypotension orthostatique (fréquents); hypotension symptomatique sévère (p.ex. avec collapsus circulatoire et choc) (fréquence indéterminée). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** bronchospasme (rares). **Affections gastro-intestinales:** nausées, troubles gastro-intestinaux (peu fréquents). **Affections de la peau et du tissus sous-cutané:** réaction allergique cutanée (peu fréquents). 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 professionels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** THERABEL PHARMA S.A., Rue E. Van Ophem 108, 1180 Bruxelles, Belgique. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** BE239224. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** 01/2015. **Sur prescription médicale.**

**CORUNO.**

Traitement symptomatique de l'angor stable[2]

# Plus de 500.000 patients depuis plus de 15 ans[1]

- **Coruno®, donneur direct de NO²**
  Complémentarité et synergie avec les B-bloquants[5]
- **Efficacité**
  - Action rapide (<24h) et maintenue (pas de tachyphylaxie)[3,4]
  - ↗ capacité à l'effort[3]
  - ↗ qualité de vie[3]
- **Anti-agrégation²**
- **Amélioration de la fonction endothéliale⁶**
- **Bonne tolérance³**

| Rappel des conditions de remboursement* | | |
|---|---|---|
| **Patient déjà traité avec Coruno® ayant bénéficié d'un remboursement avant le 01/08/2017** | = Remboursement Bf (Renouvellement = 1/an) | 1,55€/ semaine |
| **Patient jamais traité avec Coruno®** | = Pas de remboursement | 5,87€/ semaine |

**CORUNO.**

Traitement symptomatique de l'angor stable²

Coruno_AdvertHCPA3_FR_020620 10h13

**Références**
1. Data on file. 2. SmPC Coruno. www.bcfi.be (last accessed 01 01 2018) 3.International Journal of Cardiology 98 (2005):79-89 4. Atherosclerosis 180 (2005):399-405 5. Am Heart J 1985 Vol 109 N°3: 678-681 6. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35:560-563

| TRELEGY Ellipta | Prix public (TVA incluse) | Ticket modérateur BIM | Ticket modérateur Actif |
|---|---|---|---|
| 92/55/22 mcg **30 doses** | **61,76 €** | **8,00 €** | **12,10 €** |
| 92/55/22 mcg **3 x 30 doses** | **161,78 €** | **8,00 €** | **12,10 €** |

# Votre choix d'aujourd'hui aura un grand impact pour eux demain[1-3,*,**,#]

**Aujourd'hui.**
**Demain.**
**Trelegy Ellipta.**

**REMBOURSÉ EN B**

*Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS/LABA ou LABA/LAMA. Les effets secondaires les plus fréquents avec Trelegy Ellipta ont été la rhino-pharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%).[1]

**Étude FULFIL: vs. Symbicort® Turbohaler®; patients BPCO symptomatiques présentant un VEMS < 50% OU un VEMS ≥ 50% et < 80% avec ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère dans le courant de l'année dernière.[2] Étude IMPACT: vs. FF/VI et UMEC/VI: patients BPCO symptomatiques, avec ≥ 1 exacerbation dans le courant de l'année dernière.[3] # Réduction du risque d'exacerbations.[1-3]

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez 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** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalant à 55 microgrammes d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalant à 62,5 microgrammes d'umeclidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate). Excipient à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydraté). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie *Adultes* La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. *Populations spécifiques* Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (vois rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). *Population pédiatrique* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. Mode d'administration Voie inhalée exclusivement. **Instructions pour l'utilisation du dispositif :** Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). a) **Préparation de la dose à inhaler** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. b) **Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. • Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). • Retirer l'inhalateur de la bouche. • Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. c) **Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche** Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Asthme Trelegy Ellipta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours). Aggravation de la BPCO Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO devront être réévalués. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. Bronchospasme paradoxal L'administration de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et, un traitement alternatif doit être envisagé si besoin. Effets cardiovasculaires Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'umeclidinium ou de médicaments sympathomimétiques tel que le vilanterol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital. Insuffisance hépatique La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'éventuels effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée. Effets systémiques liés à la corticothérapie Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale. Troubles visuels Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. Pathologies associées Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyréotoxicose, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta$_2$-adrénergiques. Trelegy Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. Activité anticholinergique Trelegy Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent. Pneumonie chez les patients présentant une BPCO Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie. Hypokaliémie Chez certains patients, les agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sérique de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de type hypokaliémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie. Hyperglycémie Chez certains patients, les agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. À l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques. Excipients Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III. La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CTT116853, FULFIL). La seconde étude comprenait des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (92/22 microgrammes) plus umeclidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTT116855, IMPACT). Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : 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). **Infections et infestations :** Pneumonie, Infection des voies respiratoires supérieures, Bronchite, Pharyngite, Rhinite, Sinusite, Syndrome grippal, Rhinopharyngite, Candidose buccale et pharyngée, Infection des voies urinaires : Fréquent, Infection virale des voies respiratoires : Peu fréquent • **Troubles du système nerveux :** Céphalée : Fréquent • **Troubles oculaires :** Vision floue (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi) : Indéterminée • **Troubles cardiaques :** Tachyarythmie supraventriculaire, Tachycardie, Fibrillation auriculaire : Peu fréquent • **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Toux, Douleur oropharyngée : Fréquent, Dysphonie : Peu fréquent • **Troubles gastro-intestinaux :** Constipation : Fréquent, Sécheresse buccale : Peu fréquent • **Troubles musculo-squelettiques et systémiques :** Arthralgie, Douleur dorsale : Fréquent, Fractures : Peu fréquent Description des effets indésirables sélectionnés Pneumonie Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs :45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association umeclidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umeclidinium/vilanterol. 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, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr, ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments , Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 11/2019 (v04) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **Abréviations**: **BPCO**: bronchopneumopathie chronique obstructive; **BIM**: bénéficiaire d'intervention majorée; **ICS**: corticostéroïde inhalé; **FF**: furoate de fluticasone; **LABA**:bêta-2 agoniste de longue durée d'action; **LAMA**: anticholinergique de longue durée d'action; **UMEC**: uméclidinium; **VEMS**: volume expiratoire maximale par seconde; **VI**: vilantérol. **References**: 1. Trelegy Ellipta SmPC 2. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:438-446. 3. Lipson DA et al. N Engl J Med 2018;378:1671-1680).

PM-BE-FVU-ADVT-200014 - Août 2020 - E.R: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre - Belgique

TRELEGY ELLIPTA
furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol

INNOVIVA

gsk

Vaisseaux
Coeur
Poumons

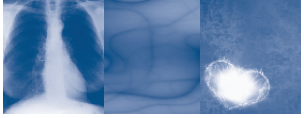
Mensuel - 10x par an
(Editions spéciales incluses)

Vaisseaux, Coeur, Poumons est une publication réservée aux Cardiologues, Pneumologues, Internistes, Intensivistes et Chirurgiens cardiovasculaires

RÉDACTEUR INVITÉ
F Heller

COMITE DE REDACTION
L Bossaert,
E Coche,
F Colardyn,
P Damas,
W De Backer,
JP Degaute,
L Delaunois,
M Demedts,
A de Meester,
P Dendale,
M De Pauw,
W Desmet,
D Duprez,
O Gurné,
C Hermans,
S Janssens,
R Sergysels,
J Staessen,
E Stevens,
R Tavernier,
F Van den Branden,
JL Vanoverschelde,
JL Vincent,
W Vincken.

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable du contenu des articles signés, qui engagent la responsabilité de leurs auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques recommandées.



# SOMMAIRE

## ÉDITORIAL

3 **Vivre, c'est bouger!**
Marc Tomas, cardiologue

## CARDIOLOGIE

12 **L'ablation par cryoballonnet des veines pulmonaires comme traitement de la fibrillation auriculaire**
Ingrid Overeinder, Gezim Bala, Thiago Guimarães Osório, Gian-Battista Chierchia, Carlo de Asmundis (UZ Brussel, VUB)

*Congrès annuel de l'European Society of Cardiology*
20 **Congrès annuel de l'hypertension: les études les plus probantes des 12 derniers mois**
Dominique-Jean Bouilliez

## MÉTABOLISME

*Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète*
26 **Diabète de type 1: objectif guérison**
D'après l'exposé de Chantal Mathieu (KU Leuven), par Dominique-Jean Bouilliez

*Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète*
30 **Le diabète de type 2 et ses dogmes: changements en vue?**
D'après l'exposé de Marc Prentki (Montreal Diabetes Research Center), par Jean-Yves Hindlet

## ENDOCRINOLOGIE

*Élaboration de la BMJ Rapid Recommendation*
37 **Les hormones thyroïdiennes pour l'hypothyroïdie subclinique**
Trudy Bekkering, Bert Aertgeerts, Mieke Vermandere (Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven), Ton Kuijpers (Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, Pays-Bas), Marieke Snel (Universitair Medisch Centrum, Leyde, Pays-Bas)

## PNEUMOLOGIE

*Congrès annuel de la European Respiratory Society*
43 **Le congrès annuel de l'ERS a célébré ses 30 ans, virtuellement**
Jean-Yves Hindlet

49 **Le rôle d'ERBB4 dans le cancer**
Lindsey Dugaucquier[1], Eline Feyen[1], Gilles W. De Keulenaer[1,2], Vincent F. Segers[1,3] (1. Universiteit Antwerpen, 2. ZNA Middelheim, 3. UZ Antwerpen)

## FEUILLETON EPIDEMIO-STATISTIQUES

*Il n'est jamais trop tard pour apprendre à (bien) lire…*
56 **Le questionnaire – partie 1: Comment l'utiliser?**
Charlotte Beaudart, Médéa Locquet, Olivier Bruyère (CHU Sart Tilman, ULg)

**DÉNOMINATION DU MEDICAMENT.** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules - Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules - Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalant à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 10 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalant à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 5 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalant à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 2,5 mg de ramipril. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Trinomia est indiqué pour la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en traitement de substitution chez les patients adultes qui sont contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants individuels administrés en association à doses thérapeutiques équivalentes. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Posologie. Adultes. Chez les patients contrôlés actuellement par des doses thérapeutiques équivalentes d'acide acétylsalicylique, d'atorvastatine et de ramipril, le relais direct par Trinomia gélules est possible. Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale. Pour la prévention cardiovasculaire, la dose d'entretien cible de ramipril est de 10 mg une fois par jour. Population pédiatrique. Trinomia est contre indiqué chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Populations particulières. Insuffisance rénale: chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose quotidienne doit être déterminée en fonction de la clairance de la créatinine: si la clairance de la créatinine est ≥ 60 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 10 mg; si la clairance de la créatinine est de 30 à 60 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 5 mg. Trinomia est contre indiqué chez les patients sous hémodialyse et/ou présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Insuffisance hépatique: Trinomia doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique . Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), l'arrêt de Trinomia est recommandé. De plus, la dose quotidienne maximale de ramipril chez ces patients est de 2,5 mg et le traitement ne doit être initié que sous supervision médicale étroite. Trinomia est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou évolutive. Sujets âgés. Chez les patients très âgés et frêles, le traitement doit être instauré avec prudence en raison du risque plus élevé d'effets indésirables. Co-administration avec d'autres médicaments. Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour. Mode d'administration. Voie orale.Trinomia doit être pris par voie orale, à raison d'une seule gélule par jour, de préférence après un repas. Trinomia doit être pris avec du liquide. La gélule doit être prise entière, sans être croquée ni écrasée. Elle ne doit pas être ouverte. Le système de fermeture garantit les propriétés pharmacologiques des substances actives. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Trinomia. **CONTRE INDICATIONS.** Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du Résumé de Caractéristiques du Produit, aux autres salicylés, aux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux autres IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou à la tartrazine. Hypersensibilité au soja ou à l'arachide. Antécédents de crises d'asthme ou d'autres réactions allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux autres antalgiques/anti inflammatoires non stéroïdiens. Antécédents ou présence active d'un ulcère gastroduodénal récurrent et/ou d'une hémorragie gastro-intestinale, ou autres types de saignements, tels que des hémorragies vasculaires cérébrales. Hémophilie et autres troubles hémorragiques. Insuffisance rénale et hépatique sévère. Patients sous hémodialyse. Insuffisance cardiaque sévère. Traitement concomitant par le méthotrexate à une dose ≥ 15 mg par semaine. Association de Trinomia à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m2). Polypose nasale associée à l'asthme induite ou exacerbée par l'acide acétylsalicylique. Hépatopathie active ou élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale. Grossesse et allaitement, et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées. Traitement concomitant par le tipranavir ou le ritonavir en raison du risque de rhabdomyolyse. Traitement concomitant par la ciclosporine en raison du risque de rhabdomyolyse. Antécédents d'angiœdème (héréditaire, idiopathique ou antécédents d'angiœdème survenu avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII). Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement. Sténose bilatérale sévère de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein unique. Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou présentant des états hémodynamiques instables. Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Il existe un risque de syndrome de Reye chez les enfants de moins de 16 ans présentant un syndrome fébrile, une grippe ou une varicelle. Patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir. Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Trinomia ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan. **EFFETS INDESIRABLES**. Résumé du profil de sécurité. Trinomia ne doit être utilisée que comme un traitement de substitution chez les patients suffisamment contrôlés avec les monocomposants administrés concomitamment à des doses thérapeutiques équivalentes. Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par l'aspirine sont les troubles gastro-intestinaux. Les ulcérations et hémorragies sont rares (moins de 1 cas pour 100). La perforation du tractus gastro-intestinal est très rare (moins de 1 cas pour 10000). Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou du sang dans votre vomi (signes d'hémorragie gastrique sévère). Les effets indésirables connus avec le traitement par ramipril comprennent une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les effets indésirables peu fréquents (moins de 1 cas pour 100) associés au traitement par ramipril incluent l'œdème de Quincke, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique. Une neutropénie et une agranulocytose surviennent rarement (moins de 1 cas pour 1000). L'apparition de myalgies (douleurs musculaires, spasmes musculaires, gonflement des articulations) est un effet indésirable fréquent du traitement par les statines. La myopathie et la rhabdomyolyse sont rares (moins de 1 cas pour 1000). La surveillance de la CK doit être envisagée dans le cadre de l'évaluation des patients présentant des taux de CK significativement élevés au départ (> 5 fois la LSN). Dans la base de données des études cliniques contrôlées versus placebo de l'atorvastatine menées chez 16066 patients (8755 patients traités par l'atorvastatine versus 7311 patients ayant reçu le placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients recevant l'atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables versus 4,0 % des patients recevant le placebo. Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG CoA réductase, des élévations des transaminases sériques ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. En général, ces modifications ont été légères et transitoires et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Des élévations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques sont survenues chez 0,8 % des patients traités par l'atorvastatine. Ces élévations étaient dose dépendantes et réversibles chez tous les patients. Des taux sériques de créatine kinase (CK) supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par l'atorvastatine, soit une incidence similaire à celle observée dans les études cliniques d'autres d'inhibiteurs de la HMG CoA réductase. Des taux supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été observés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine . Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: dysfonction sexuelle ; dépression ; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours; diabète: la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m2, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). Effets indésirables: Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10000, < 1/1000); très rare (< 1/10000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique. Éosinophilie: Ramipril: Peu fréquent. Diminution du taux de leucocytes (incluant neutropénie ou agranulocytose), diminution du taux d'érythrocytes, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux de plaquettes (thrombopénie): Ramipril: Rare. Des hémorragies sévères pouvant dans certains cas engager le pronostic vital, par exemple des hémorragies cérébrales, ont été rapportées, en particulier chez les patients présentant une hypertension non équilibrée et/ou recevant un traitement anticoagulant concomitant: AAS: Rare. Des saignements, par exemple épistaxis, gingivorragie, saignements cutanés ou saignements de l'appareil génito-urinaire sont observés, avec un allongement éventuel du temps de coagulation. Cet effet peut durer 4 à 8 jours après l'ingestion: AAS: Rare. Thrombocytopénie: Atorvastatine: Rare. Insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales. Symptômes gastro-intestinaux tels que pyrosis, nausées, vomissements, douleurs gastriques et diarrhée: AAS: Très fréquent. Saignements digestifs mineurs (micro-saignements): AAS: Très fréquent. Dyspepsie, nausées, diarrhée: Ramipril: Fréquent – Atorvastatine: Fréquent. Vomissements: Ramipril: Fréquent – Atorvastatine: Peu fréquent. Troubles digestifs, gêne abdominale: Ramipril: Fréquent. Inflammation gastro-intestinale: Ramipril: Fréquent – AAS: Peu fréquent. Constipation: Ramipril: Peu fréquent – Atorvastatine: Fréquent. Flatulence: Atorvastatine: Fréquent. Ulcères gastroduodénaux: AAS: Peu fréquent. Saignements digestifs: AAS: Peu fréquent. Anémie ferriprive due aux saignements digestifs occultes en cas d'utilisation au long cours: AAS: Peu fréquent. Douleur abdominale supérieure et inférieure, éructation, pancréatite: Atorvastatine: Peu fréquent. Pancréatite (des cas d'issue fatale ont été rapportés très exceptionnellement avec les IEC), augmentation des enzymes pancréatiques, angiœdème du grêle, douleurs abdominales hautes avec gastrite, constipation, sécheresse buccale: Ramipril: Peu fréquent. Glossite: Ramipril: Rare. Perforation d'un ulcère gastroduodénal. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou des vomissements sanglants (signes d'hémorragie digestive grave): AAS: Très rare. Stomatite aphteuse: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Bronchospasme paroxystique, dyspnée sévère, rhinite, congestion nasale: AAS: Fréquent. Douleur laryngopharyngée, épistaxis: Atorvastatine: Fréquent. Toux irritative non productive, bronchite, sinusite, dyspnée: Ramipril: Fréquent. Bronchospasme incluant aggravation de l'asthme, congestion nasale: Ramipril: Peu fréquent. Infections et infestations. Rhinopharyngite: Atorvastatine: Fréquent. Affections du système nerveux. Céphalées: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Sensations vertigineuses: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Vertige, agueusie: Ramipril: Peu fréquent. Paresthésie, dysgueusie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Hypoesthésie, amnésie: Atorvastatine: Peu fréquent. Neuropathie périphérique: Atorvastatine: Rare. Tremblements, trouble de l'équilibre: Ramipril: Rare. Ischémie cérébrale incluant accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, diminution des capacités psychomotrices, sensations de brûlure, parosmie: Ramipril: Fréquence indéterminée. Céphalées, sensations vertigineuses, perte d'audition ou acouphènes, confusion mentale: AAS: Sans objet (peuvent être des symptômes de surdosage). Affections de la peau et du tissus sous-cutané. Éruption cutanée, en particulier maculo-papuleuse: Ramipril: Fréquent. Réactions cutanées: AAS: Peu fréquent. Urticaire, éruption cutanée, prurit, alopécie: Atorvastatine: Peu fréquent. Angiœdème; très exceptionnellement, l'obstruction des voies aériennes due à l'angiœdème peut être d'issue fatale; prurit, hyperhidrose: Ramipril: Peu fréquent. Angiœdème, dermatite bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique: Atorvastatine: Rare. Dermatite exfoliatrice, urticaire, onycholyse: Ramipril: Rare. Réaction de photosensibilité: Ramipril: Très rare. Érythème polymorphe: Ramipril: Fréquence indéterminée – AAS: Très rare. Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson: Ramipril: Fréquence indéterminée. Pemphigus, aggravation du psoriasis, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, alopécie: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire. Réactions allergiques: Atorvastatine: Fréquent. Réactions d'hypersensibilité cutanées, digestives, gastro-intestinales et cardiovasculaires, en particulier chez les patients asthmatiques (avec éventuellement les symptômes suivants: diminution de la pression artérielle, dyspnée, rhinite, congestion nasale, choc anaphylactique, œdème de Quincke): AAS: Rare. Anaphylaxie: Atorvastatine: Très rare. Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation des anticorps antinucléaires: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires. Hépatite: Atorvastatine: Peu fréquent. Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée: Ramipril: Peu fréquent. Cholestase: Atorvastatine: Rare. Ictère cholestatique, atteinte hépatocellulaire: Ramipril: Rare. Insuffisance hépatique: Atorvastatine: Très rare. Elévations des enzymes hépatiques aux tests sanguins: AAS: Très rare. Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale): Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections du rein et des voies urinaires. Diminution de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, polyurie, aggravation d'une protéinurie préexistante, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatininémie: Ramipril: Peu fréquent. Insuffisance rénale: AAS: Très rare. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Hyperglycémie: Atorvastatine: Fréquent. Augmentation de la kaliémie: Ramipril: Fréquent. Hypoglycémie: Atorvastatine: Peu fréquent – AAS: Très rare. Prise de poids: Atorvastatine: Peu fréquent. Anoréxie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Diminution de l'appétit: Ramipril: Peu fréquent. A faibles doses, l'acide acétylsalicylique diminue l'élimination de l'acide urique, ce qui peut provoquer des crises de goutte chez les patients prédisposés: AAS: Très rare. Diminution de la natrémie: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques. Cauchemars, insomnie: Atorvastatine: Peu fréquent. Humeur déprimée, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil incluant somnolence: Ramipril: Peu fréquent. État confusionnel: Ramipril: Rare. Troubles de l'attention: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections oculaires. Vision floue: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Troubles visuels: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Rare. Conjonctivite: Ramipril: Rare. Affections de l'oreille et du labyrinthe. Acouphènes: Ramipril: Rare - Atorvastatine: Peu fréquent. Diminution de l'audition: Ramipril: Rare. Perte de l'audition: Atorvastatine: Très Rare. Affections musculo-squelettiques et systémiques. Myalgie, spasmes musculaires: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Douleurs dans les extrémités, gonflement articulaire, dorsalgies: Atorvastatine: Fréquent. Arthralgie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Cervicalgies, fatigue musculaire: Atorvastatine: Peu fréquent. Myopathie, myosite, rhabdomyolyse, déchirure musculaire, tendinopathie, parfois compliquée par une rupture du tendon: Atorvastatine: Rare. Myopathie nécrosante à médiation auto-immune: Atorvastatine: Fréquence indéterminée. Syndrome de type lupus: Atorvastatine: Très rare. Affections des organes de reproduction et du sein. Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido: Ramipril: Peu fréquent. Gynécomastie: Ramipril: Fréquence indéterminée - Atorvastatine: Très rare. Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Douleur thoracique, fatigue: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Pyrexie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Malaise, œdème périphérique. Atorvastatine: Peu fréquent. Asthénie: Ramipril: Rare - Atorvastatine: Peu fréquent. Investigations. Anomalies du bilan hépatique, augmentation du taux sanguin de créatine kinase: Atorvastatine: Fréquent. Leucocyturie: Atorvastatine: Peu fréquent. Affections cardiaques. Ischémie myocardique incluant angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdème périphérique: Ramipril: Peu fréquent. Affections vasculaires. Hypotension, hypotension orthostatique, syncope: Ramipril: Fréquent. Bouffées vasomotrices: Ramipril: Peu fréquent. Sténose vasculaire, hypoperfusion, vascularite: Ramipril: Rare. Syndrome de Raynaud: Ramipril: Fréquence indéterminée. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le site internet: www.afmps.be ou e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**. Ferrer Internacional, S.A. - Gran Vía Carlos III, 94 - 08208 Barcelone – Espagne. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** BE469555 - BE469546 - BE469637. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** Date d'approbation: 10/2019. Sur prescription médicale.

| | | PP |
|---|---|---|
| **TRINOMIA® 20 (98 gélules)** | | |
| ASA 100/ATORVASTATINE 20/RAMIPRIL 2,5 | **B** | € 33,28 |
| ASA 100/ATORVASTATINE 20/RAMIPRIL 5 | **B** | € 38,06 |
| ASA 100/ATORVASTATINE 20/RAMIPRIL 10 | **B** | € 47,95 |
| **TRINOMIA® 40 (98 gélules)** | | |
| ASA 100/ATORVASTATINE 40/RAMIPRIL 2,5 | **B** | € 33,28 |
| ASA 100/ATORVASTATINE 40/RAMIPRIL 5 | **B** | € 38,06 |
| ASA 100/ATORVASTATINE 40/RAMIPRIL 10 | **B** | € 47,95 |

**DÉNOMINATION DU MEDICAMENT.** Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg gélules - Trinomia 100 mg/40 mg5 mg gélules - Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 40 mg d'atorvastatine (équivalant à 43,38 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 10 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 40 mg d'atorvastatine (équivalant à 43,38 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 5 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 40 mg d'atorvastatine (équivalant à 43,38 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 2,5 mg de ramipril. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Trinomia est indiqué pour la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en traitement de substitution chez les patients adultes qui sont contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants individuels administrés en association à doses thérapeutiques équivalentes. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Posologie. Adultes. Chez les patients contrôlés actuellement par des doses thérapeutiques équivalentes d'acide acétylsalicylique, d'atorvastatine et de ramipril, le relais direct par Trinomia gélules est possible. Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale. Pour la prévention cardiovasculaire, la dose d'entretien cible de ramipril est de 10 mg une fois par jour. Population pédiatrique. Trinomia est contre indiqué chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Populations particulières. Insuffisance rénale: chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose quotidienne doit être déterminée en fonction de la clairance de la créatinine: si la clairance de la créatinine est ≥ 60 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 10 mg; si la clairance de la créatinine est de 30 à 60 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 5 mg. Trinomia est contre indiqué chez les patients sous hémodialyse et/ou présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Insuffisance hépatique: Trinomia doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique . Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), l'arrêt de Trinomia est recommandé. De plus, la dose quotidienne maximale de ramipril chez ces patients est de 2,5 mg et le traitement ne doit être initié que sous supervision médicale étroite. Trinomia est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou évolutive. Sujets âgés. Chez les patients très âgés et frêles, le traitement doit être instauré avec prudence en raison du risque plus élevé d'effets indésirables. Co-administration avec d'autres médicaments. Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour. Mode d'administration. Voie orale.Trinomia doit être pris par voie orale, à raison d'une seule gélule par jour, de préférence après un repas. Trinomia doit être pris avec du liquide. La gélule doit être prise entière, sans être croquée ni écrasée. Elle ne doit pas être ouverte. Le système de fermeture garantit les propriétés pharmacologiques des substances actives. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Trinomia. **CONTRE INDICATIONS.** Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres salicylés, aux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux autres IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou à la tartrazine. Hypersensibilité au soja ou à l'arachide. Antécédents de crises d'asthme ou d'autres réactions allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux autres antalgiques/anti inflammatoires non stéroïdiens. Antécédents ou présence active d'un ulcère gastroduodénal récurrent et/ou d'une hémorragie gastro-intestinale, ou autres types de saignements, tels que des hémorragies vasculaires cérébrales. Hémophilie et autres troubles hémorragiques. Insuffisance rénale et hépatique sévère. Patients sous hémodialyse. Insuffisance cardiaque sévère. Traitement concomitant par le méthotrexate à une dose ≥ 15 mg par semaine. Association de Trinomia à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m2). Polypose nasale associée à l'asthme induite ou exacerbée par l'acide acétylsalicylique. Hépatopathie active ou élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale. Grossesse et allaitement, et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées. Traitement concomitant par le tipranavir ou le ritonavir en raison du risque de rhabdomyolyse. Traitement concomitant par la ciclosporine en raison du risque de rhabdomyolyse. Antécédents d'angiœdème (héréditaire, idiopathique ou antécédents d'angiœdème survenu avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII). Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement. Sténose bilatérale sévère de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein unique. Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou présentant des états hémodynamiques instables. Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Il existe un risque de syndrome de Reye chez les enfants de moins de 16 ans présentant un syndrome fébrile, une grippe ou une varicelle. Patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir. Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Trinomia ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan. **EFFETS INDESIRABLES.** Résumé du profil de sécurité. Trinomia ne doit être utilisée que comme un traitement de substitution chez les patients suffisamment contrôlés avec les monocomposants administrés concomitamment à des doses thérapeutiques équivalentes. Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par l'aspirine sont les troubles gastro-intestinaux. Les ulcérations et hémorragies sont rares (moins de 1 cas pour 100). La perforation du tractus gastro-intestinal est très rare (moins de 1 cas pour 10000). Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou du sang dans votre vomi (signes d'hémorragie gastrique sévère). Les effets indésirables connus avec le traitement par ramipril comprennent une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les effets indésirables peu fréquents (moins de 1 cas pour 100) associés au traitement par ramipril incluent l'œdème de Quincke, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique. Une neutropénie et une agranulocytose surviennent rarement (moins de 1 cas pour 1000). L'apparition de myalgies (douleurs musculaires, spasmes musculaires, gonflement des articulations) est un effet indésirable fréquent du traitement par les statines. La myopathie et la rhabdomyolyse sont rares (moins de 1 cas pour 1000). La surveillance de la CK doit être envisagée dans le cadre de l'évaluation des patients présentant des taux de CK significativement élevés au départ (> 5 fois la LSN). Dans la base de données des études cliniques contrôlées versus placebo de l'atorvastatine menées chez 16066 patients (8755 patients traités par l'atorvastatine versus 7311 patients ayant reçu le placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients recevant l'atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables versus 4,0 % des patients recevant le placebo. Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG CoA réductase, des élévations des transaminases sériques ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. En général, ces modifications ont été légères et transitoires et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Des élévations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques sont survenues chez 0,8 % des patients traités par l'atorvastatine. Ces élévations étaient dose dépendantes et réversibles chez tous les patients. Des taux sériques de créatine kinase (CK) supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par l'atorvastatine, soit une incidence similaire à celle observée dans les études cliniques d'autres d'inhibiteurs de la HMG CoA réductase. Des taux supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été observés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine . Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: dysfonction sexuelle ; dépression ; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours; diabète: la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m2, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). Effets indésirables: Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10000, < 1/1000); très rare (< 1/10000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique. Éosinophilie: Ramipril: Peu fréquent. Diminution du taux de leucocytes (incluant neutropénie ou agranulocytose), diminution du taux d'érythrocytes, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux de plaquettes (thrombopénie): Ramipril: Rare. Des hémorragies sévères pouvant dans certains cas engager le pronostic vital, par exemple des hémorragies cérébrales, ont été rapportées, en particulier chez les patients présentant une hypertension non équilibrée et/ou recevant un traitement anticoagulant concomitant: AAS: Rare. Des saignements, par exemple épistaxis, gingivorragie, saignements cutanés ou saignements de l'appareil génito-urinaire sont observés, avec un allongement éventuel du temps de coagulation. Cet effet peut durer 4 à 8 jours après l'ingestion: AAS: Rare. Thrombocytopénie: Atorvastatine: Rare. Insuffisance médullaire, pancytopénie, anémie hémolytique: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales. Symptômes gastro-intestinaux tels que pyrosis, nausées, vomissements, douleurs gastriques et diarrhée: AAS: Très fréquent. Saignements digestifs mineurs (micro-saignements): AAS: Très fréquent. Dyspepsie, nausées, diarrhée: Ramipril: Fréquent – Atorvastatine: Fréquent. Vomissements: Ramipril: Fréquent – Atorvastatine: Peu fréquent. Troubles digestifs, gêne abdominale: Ramipril: Fréquent. Inflammation gastro-intestinale: Ramipril: Fréquent – AAS: Peu fréquent. Constipation: Ramipril: Peu fréquent – Atorvastatine: Fréquent. Flatulence: Atorvastatine: Fréquent. Ulcères gastroduodénaux: AAS: Peu fréquent. Saignements digestifs: AAS: Peu fréquent. Anémie ferriprive due aux saignements digestifs occultes en cas d'utilisation au long cours: AAS: Peu fréquent. Douleur abdominale supérieure et inférieure, éructation, pancréatite: Atorvastatine: Peu fréquent. Pancréatite (des cas d'issue fatale ont été rapportés très exceptionnellement avec les IEC), augmentation des enzymes pancréatiques, angiœdème du grêle, douleurs abdominales hautes avec gastrite, constipation, sécheresse buccale: Ramipril: Peu fréquent. Glossite: Ramipril: Rare. Perforation d'un ulcère gastroduodénal. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou des vomissements sanglants (signes d'hémorragie digestive grave): AAS: Très rare. Stomatite aphteuse: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Bronchospasme paroxystique, dyspnée sévère, rhinite, congestion nasale: AAS: Fréquent. Douleur laryngopharyngée, épistaxis: Atorvastatine: Fréquent. Toux irritative non productive, bronchite, sinusite, dyspnée: Ramipril: Fréquent. Bronchospasme incluant aggravation de l'asthme, congestion nasale: Ramipril: Peu fréquent. Infections et infestations. Rhinopharyngite: Atorvastatine: Fréquent. Affections du système nerveux. Céphalées: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Sensations vertigineuses: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Vertige, agueusie: Ramipril: Peu fréquent. Paresthésie, dysgueusie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Hypoesthésie, amnésie: Atorvastatine: Peu fréquent. Neuropathie périphérique: Atorvastatine: Rare. Tremblements, trouble de l'équilibre: Ramipril: Rare. Ischémie cérébrale incluant accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, diminution des capacités psychomotrices, sensations de brûlure, parosmie: Ramipril: Fréquence indéterminée. Céphalées, sensations vertigineuses, perte d'audition ou acouphènes, confusion mentale: AAS: Sans objet (peuvent être des symptômes de surdosage). Affections de la peau et du tissus sous-cutané. Éruption cutanée, en particulier maculo-papuleuse: Ramipril: Fréquent. Réactions cutanées: AAS: Peu fréquent. Urticaire, éruption cutanée, prurit, alopécie: Atorvastatine: Peu fréquent. Angiœdème; très exceptionnellement, l'obstruction des voies aériennes due à l'angiœdème peut être d'issue fatale; prurit, hyperhidrose: Ramipril: Peu fréquent. Angiœdème, dermatite bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique: Atorvastatine: Rare. Dermatite exfoliatrice, urticaire, onycholyse: Ramipril: Rare. Réaction de photosensibilité: Ramipril: Très rare. Érythème polymorphe: Ramipril: Fréquence indéterminée – AAS: Très rare. Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson: Ramipril: Fréquence indéterminée. Pemphigus, aggravation du psoriasis, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, alopécie: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire. Réactions allergiques: Atorvastatine: Fréquent. Réactions d'hypersensibilité cutanées, digestives, gastro-intestinales et cardiovasculaires, en particulier chez les patients asthmatiques (avec éventuellement les symptômes suivants: diminution de la pression artérielle, dyspnée, rhinite, congestion nasale, choc anaphylactique, œdème de Quincke): AAS: Rare. Anaphylaxie: Atorvastatine: Très rare. Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation des anticorps antinucléaires: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires. Hépatite: Atorvastatine: Peu fréquent. Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée: Ramipril: Peu fréquent. Cholestase: Atorvastatine: Rare. Ictère cholestatique, atteinte hépatocellulaire: Ramipril: Rare. Insuffisance hépatique: Atorvastatine: Très rare. Elévations des enzymes hépatiques aux tests sanguins: AAS: Très rare. Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique (très exceptionnellement d'issue fatale): Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections du rein et des voies urinaires. Diminution de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, polyurie, aggravation d'une protéinurie préexistante, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatininémie: Ramipril: Peu fréquent. Insuffisance rénale: AAS: Très rare. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Hyperglycémie: Atorvastatine: Fréquent. Augmentation de la kaliémie: Ramipril: Fréquent. Hypoglycémie: Atorvastatine: Peu fréquent – AAS: Très rare. Prise de poids: Atorvastatine: Peu fréquent. Anoréxie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Diminution de l'appétit: Ramipril: Peu fréquent. A faibles doses, l'acide acétylsalicylique diminue l'élimination de l'acide urique, ce qui peut provoquer des crises de goutte chez les patients prédisposés: AAS: Très rare. Diminution de la natrémie: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques. Cauchemars, insomnie: Atorvastatine: Peu fréquent. Humeur déprimée, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil incluant somnolence: Ramipril: Peu fréquent. État confusionnel: Ramipril: Rare. Troubles de l'attention: Ramipril: Fréquence indéterminée. Affections oculaires. Vision floue: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Troubles visuels: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Rare. Conjonctivite: Ramipril: Rare. Affections de l'oreille et du labyrinthe. Acouphènes: Ramipril: Rare - Atorvastatine: Peu fréquent. Diminution de l'audition: Ramipril: Rare. Perte de l'audition: Atorvastatine: Très Rare. Affections musculo-squelettiques et systémiques. Myalgie, spasmes musculaires: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Douleurs dans les extrémités, gonflement articulaire, dorsalgies: Atorvastatine: Fréquent. Arthralgie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Cervicalgies, fatigue musculaire: Atorvastatine: Peu fréquent. Myopathie, myosite, rhabdomyolyse, déchirure musculaire, tendinopathie, parfois compliquée par une rupture du tendon: Atorvastatine: Rare. Myopathie nécrosante à médiation auto-immune: Atorvastatine: Fréquence indéterminée. Syndrome de type lupus: Atorvastatine: Très rare. Affections des organes de reproduction et du sein. Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido: Ramipril: Peu fréquent. Gynécomastie: Ramipril: Fréquence indéterminée - Atorvastatine: Très rare. Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Douleur thoracique, fatigue: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Pyrexie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Malaise, œdème périphérique. Atorvastatine: Peu fréquent. Asthénie: Ramipril: Rare - Atorvastatine: Peu fréquent. Investigations. Anomalies du bilan hépatique, augmentation du taux sanguin de créatine kinase: Atorvastatine: Fréquent. Leucocyturie: Atorvastatine: Peu fréquent. Affections cardiaques. Ischémie myocardique incluant angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdème périphérique: Ramipril: Peu fréquent. Affections vasculaires. Hypotension, hypotension orthostatique, syncope: Ramipril: Fréquent. Bouffées vasomotrices: Ramipril: Peu fréquent. Sténose vasculaire, hypoperfusion, vascularite: Ramipril: Rare. Syndrome de Raynaud: Ramipril: Fréquence indéterminée. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le site internet: www.afmps.be ou e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** Ferrer Internacional, S.A. - Gran Vía Carlos III, 94 - 08208 Barcelone – Espagne. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** BE505022 – BE505013 – BE505004. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** Date d'approbation: 10/2019. Sur prescription médicale.

**NOUVEAU**
**Trinomia® avec 40mg d'atorvastatine**

trinomia
acetylsalicylic acid • atorvastatin • ramipril

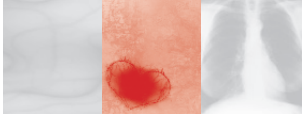
# Cible 3 facteurs de risque CV en 1 prise[1]

L'association d'acide acétylsalicylique, d'atorvastatine et de ramipril dans Trinomia® s'appuie sur une approche thérapeutique soutenue scientifiquement qui vise à réduire le risque de morbidité cardiovasculaire et de mortalité grâce au contrôle adéquat de la pression sanguine, du cholestérol et de l'agrégation plaquettaire[2-3]

1. SmPC Trinomia®
2. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L et al.,. Eur Heart J.2016;37: 2315–2381.
3. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Lancet 2017; 389: 1066–74.

THERABEL

Trinomia_AdvertHCP_FR_120220 17h41





# L'ablation par cryoballonnet des veines pulmonaires comme traitement de la fibrillation auriculaire

Ingrid Overeinder, Gezim Bala, Thiago Guimarães Osório, Gian-Battista Chierchia, Carlo de Asmundis
*Heart Rhythm Management Centre, Postgraduate Course in Cardiac Electrophysiology and Pacing, UZ Brussel, VUB*

**Avec une prévalence estimée à 3% chez les adultes de plus de 20 ans, la fibrillation auriculaire (FA) est la tachyarythmie la plus fréquente dans la population générale. La stratégie pharmacologique a une efficacité limitée pour rétablir et maintenir un rythme sinusal chez les patients souffrant de FA symptomatique. Le principal facteur déclenchant de la FA réside dans des foyers d'activité électrique spontanée, situés dans les ramifications du tissu auriculaire dans la partie proximale des veines pulmonaires. Depuis ce constat, l'isolation électrique de l'ensemble des veines pulmonaires constitue la pierre angulaire de l'ablation de la FA. La stratégie classique d'isolation des veines pulmonaires consiste en l'ablation par radiofréquence point par point, guidée par cartographie électro-anatomique. Ces dernières années, l'ablation par cryoballonnet s'est imposée comme une approche alternative à l'isolation des veines pulmonaires. Plusieurs études ont démontré que ces deux techniques ont une efficacité et un profil de sécurité comparables. De plus, l'ablation par cryoballonnet est une technique relativement simple, avec une courbe d'apprentissage plus rapide, et dont les résultats dépendent moins de l'expertise de l'opérateur. Il en résulte une plus grande reproductibilité des résultats et, par conséquent, une plus grande acceptation de cette technologie dans la pratique clinique.**

## *Introduction*

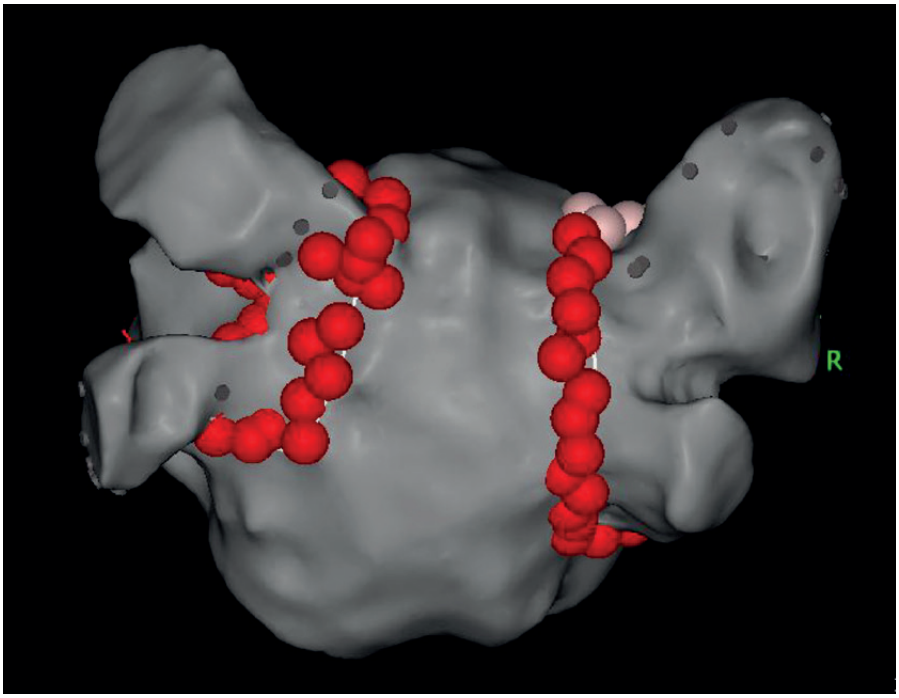
La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie la plus fréquente dans le monde. Son incidence est liée à l'âge et varie de 1 à 2% dans la population générale, pour atteindre plus de 10% chez les plus de 80 ans (1). La FA multiplie par 1,5 à 2 le risque de mortalité et d'insuffisance cardiaque, et par 5 le risque d'AVC et de thromboembolies systémiques (1). Elle est également associée à une baisse significative de la qualité de vie, ainsi qu'à une diminution de la tolérance à l'effort (1).

Malgré les énormes progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie complexe de la FA, les mécanismes exacts impliqués ne sont pas encore totalement connus (2). La FA est le fruit d'une combinaison de facteurs dans laquelle des «déclencheurs» induisent l'arythmie et un «substrat» l'entretient. En 1998, des travaux de recherche révolutionnaires d'Haisaguerre et al. montrent qu'une ectopie des veines pulmonaires (VP) constitue le principal facteur déclenchant de la FA (3). À la suite de ce constat, l'isolation des VP (IVP) est devenue la pierre angulaire du traitement invasif de la FA.

Chez les patients souffrant de FA, les antiarythmiques (AAD, *antiarrhythmic drugs*) ont non seulement une efficacité limitée pour maintenir un rythme sinusal à long terme, mais ils provoquent aussi des effets secondaires donnant souvent lieu à un arrêt du traitement (4). Plusieurs études randomisées ont montré que l'ablation par cathéter de la

V2916F

***Figure 1:***
*Ablation par radiofréquence des veines pulmonaires.*
*Illustration de lésions de radiofréquence circulaires point par point créées autour de deux veines pulmonaires gauches et de deux veines pulmonaires droites à l'aide d'une cartographie électro-anatomique tridimensionnelle. Vue antéro-postérieure de l'oreillette gauche.*




FA est sûre et supérieure aux ADD en ce qui concerne le maintien du rythme sinusal et la prévention des récidives de FA (5-7). L'ablation par cathéter de la FA permet également d'améliorer la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de réduire le nombre d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires (8, 9). Tout cela se traduit par une amélioration de la qualité de vie (8, 9).

L'approche conventionnelle pour l'IVP consiste à créer, par radiofréquence (RF) une série de lésions circulaires point par point autour de deux VP gauches et de deux VP droites afin de les isoler électriquement (**Figure 1**). Ces lésions circulaires sont créées au moyen de cathéters d'ablation par RF irrigués, guidés par une cartographie électro-anatomique tridimensionnelle et un système de navigation. L'IPV est confirmée au moyen d'un cathéter circulaire à électrodes multipolaires.

L'ablation par cathéter RF est une intervention complexe dont la réussite dépend de l'expertise de l'opérateur (10), et qui nécessite également du temps en raison des multiples lésions qui doivent être créées.

Depuis 15 ans, l'ablation par cryoballonnet (ACB) apparaît comme une alternative à l'ablation par radiofréquence (ARF) pour le traitement de la FA. L'ACB permet de créer une lésion homogène en une seule application. Cette technique «*single shot*» est relativement simple et réduit la dépendance vis-à-vis de l'opérateur. Plusieurs études cliniques ont montré que ces deux techniques ont une efficacité et une sécurité comparables (11). Dans cet article de synthèse, nous décrivons la technologie du cryoballonnet et les résultats cliniques de cette procédure.

## *La cryothermie comme source d'énergie pour l'ablation*

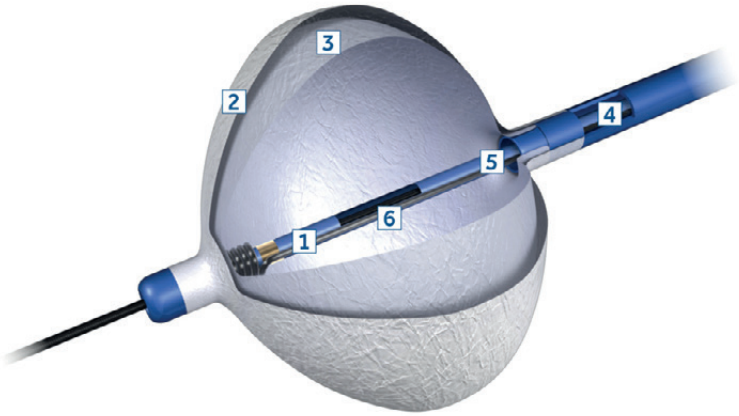
La technique du cryoballonnet utilise de l'oxyde d'azote liquide comme source d'énergie pour le refroidissement. L'ablation par cryoballonnet est réalisée en acheminant cet agent réfrigérant jusqu'à la partie distale du ballonnet interne via un tube d'injection ultrafin (Figure 2). L'énergie cryothermique provoque des lésions cellulaires à la suite de la formation de glace intracellulaire et extracellulaire (12). Le refroidissement progressif en dessous de -40°C entraîne la congélation de l'eau intracellulaire, qui cause, à son tour, des dommages irréversibles au niveau de la membrane cellulaire, conduisant finalement à l'apoptose (12). L'ablation par cryoballonnet engendre également des lésions microvasculaires via l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation d'œdèmes et microthrombi (12), qui finissent par entraîner une nécrose et une fibrose localisées (12). En comparaison avec l'ablation par radiofréquence, les cryolésions sont plus homogènes, avec une meilleure préservation de l'architecture des tissus environnants et moins de dommages au niveau des structures vasculaires (13). Grâce à ces caractéristiques, l'ACB a un meilleur profil de sécurité que l'ARF (14).

## *Technologie du cryoballonnet*

Le cryoballonnet de première génération (CB-1) était le système Arctic Front (Medtronic Inc., Minneapolis, États-Unis), qui consistait en un cathéter orientable de 10,5Fr muni d'un ballonnet en polyuréthane et polyester monté sur sa partie distale (**Figure 2**). Le tube d'injection permettait de remplir le ballonnet interne de réfrigérant, qui était par la suite évacué via la lumière de sortie. Un cathéter circulaire de diagnostic était introduit via la lumière centrale du

***Figure 2:***
*Composants d'un cryoballonnet.*

*1. Lumière centrale: permet d'injecter un produit de contraste pour confirmer l'occlusion des VP. Le placement d'un fil-guide via cette lumière remplit une fonction de soutien pour le cathéter.*
*2. Ballonnet externe: dispositif de sécurité utilisé en cas de fuite d'oxyde d'azote à la suite une détérioration du ballonnet interne.*
*3. Le ballonnet interne est rempli de réfrigérant, qui est ensuite évacué via un système de vide.*
*4. Les tire-fils facilitent les mouvements de flexion du cathéter.*
*5. Thermocapteur: permet de mesurer la température du réfrigérant qui s'évapore.*
*6. Tube d'injection: permet de remplir le ballonnet interne de réfrigérant.*
*(Image fournie par Medtronic)*




cathéter orientable. Ce cathéter servait de support pour l'autre cathéter et permettait de surveiller les potentiels des VP.

Le cryoballonnet de première génération était doté de 4 injecteurs de réfrigérant situés à une distance de 7mm par rapport à l'extrémité du ballonnet. De ce fait, la zone de congélation au niveau de l'équateur ne permettait pas toujours de créer des lésions circulaires optimales autour des VP (**Figure 3A, 3D**). Le cryoballonnet de deuxième génération (CB-2) (Arctic Front Advance [AFA], Medtronic Inc., Minneapolis, MN, États-Unis) a été conçu en 2012 dans le but de parvenir à un refroidissement plus uniforme sur tout l'hémisphère distal du ballonnet (**Figure 3B, 3E**). Pour ce faire, le système d'origine à 4 ports du CB-1 a été remplacé par 8 tubes d'injection (**Figure 3E, 3F**). La longue extrémité distale des CB-1 et CB-2 constituait une limitation pour la visualisation en temps réel des potentiels des VP. Les cryoballonnets de troisième et quatrième générations ont été adaptés pour surmonter cette limitation, en raccourcissant l'extrémité distale de 40% (CB-4, *Arctic Front Advance Pro*, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, États-Unis) (**Figure 3C, 3F**), ce qui permet d'observer l'isolation des VP en temps réel jusque dans 85% des cas (15).

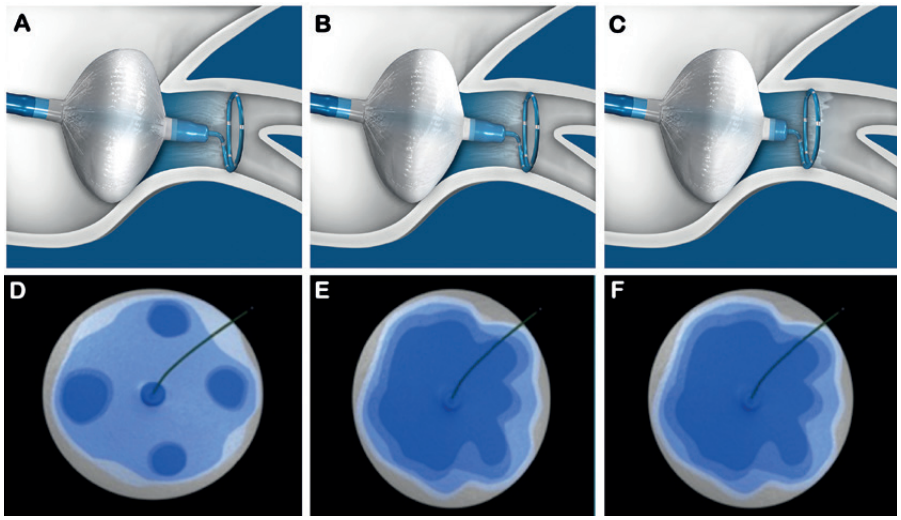
## *Procédure d'ACB des VP*

Une gaine transseptale standard et une aiguille de Brockenbrough sont introduites dans l'oreillette droite via un accès veineux fémoral. Une ponction transseptable est réalisée à l'aide de cette aiguille afin d'accéder à l'oreillette gauche. Une ponction transseptale antéro-inférieure au niveau du foramen ovale peut permettre d'atteindre plus facilement les veines pulmonaires inférieures droites. Dès que l'oreillette gauche est atteinte, l'anticoagulation est initiée avec de l'héparine non fractionnée en intraveineuse dans le but d'obtenir un temps de thromboplastine partielle activée (aPTT pour *activated partial thromboplastin time*) de 300 à 400 secondes, afin d'éviter d'éventuelles complications thrombo-emboliques. Un long fil-guide rigide est utilisé pour remplacer la gaine standard par une gaine orientable de 81cm de long (FlexCath; Medtronic) et de calibre 15F, dans laquelle est logé le cryoballonnet actuel. Un cathéter de cartographie circulaire de petit calibre (3,3Fr) (Achieve; Medtronic) avec une boucle distale munie de 10 électrodes (25mm) est inséré dans la lumière prévue à cet effet de la gaine FlexCath. Ce cathéter de cartographie est poussé jusque dans les veines pulmonaires et sert à la fois de fil-guide de soutien et de dispositif d'enregistrement des potentiels des VP. L'extrémité flexible de la gaine FlexCath est alignée avec l'angle des VP cibles. Le cathéter fournit ensuite un soutien primaire lors de l'occlusion de des VP par le ballonnet gonflé. Une fois le ballonnet positionné sur l'antrum des VP sélectionnées, un produit de contraste est utilisé pour confirmer l'occlusion complète des VP par le ballonnet (**Figure 4A**). En cas d'occlusion sous-optimale par le ballonnet, on observe une fuite du produit de contraste. La cryothermie est ensuite administrée sur les veines pulmonaires pendant 3 à 4 minutes. Le cathéter Achieve permet de visualiser en temps réel l'isolation des potentiels des VP (**Figure 4B**).

## *Facteurs prédictifs d'une IVP réussie et durable*

La diminution de la température pendant la congélation des VP à l'aide du cryoballonnet fournit des informations importantes

***Figure 3:***
*Évolution du cryoballonnet.*
*(A, D): cryoballonnet de première génération (Arctic Front) avec quatre injecteurs de réfrigérant et une zone de congélation équatoriale.*
*(B, D): cryoballonnet de deuxième génération (Arctic Front Advance) permettant un refroidissement plus uniforme sur tout l'hémisphère distal.*
*(C, F): cryoballonnet de quatrième génération (Arctic Front Advance Pro) avec extrémité distale raccourcie pour une meilleure visualisation des potentiels des VP.*
*(Image fournie par Medtronic)*




à propos du contact entre le ballonnet et les tissus environnants. De faibles températures indiquent une cryoablation efficace. Une température minimale ≤ -51°C est prédictive d'une isolation réussie, sans reconnexion des potentiels des VP (16). À l'inverse, l'incapacité à atteindre une température inférieure à -40°C durant la première minute de l'application de la cryoénergie est un facteur prédictif indépendant d'une reconnexion ultérieure des VP (16). Par ailleurs, en cas d'isolation en temps réel en 60 secondes, une reconnexion des VP peut être exclue avec une valeur prédictive négative de 96,4% (16). Un autre facteur prédictif important de la permanence de l'IVP est le temps écoulé jusqu'à la décongélation ou au réchauffement du ballonnet à 0°C > 10s (17).

## *Résultat de l'ACB et comparaison avec l'ARF*

Tant des études précliniques que cliniques ont montré que l'ACB constitue une approche efficace pour procéder à l'isolation des VP (18). Une étude prospective randomisée multicentrique (essai STOP-AF [*Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation*]) a mis en évidence un taux de non-récidive de FA de 69,9% à la suite d'une IVP réalisée avec le CB de première génération, contre 7,3% pour les anti-arythmiques (AAD) (19).

Plusieurs études randomisées et non randomisées ont évalué la survie sans arythmie après une ACB en comparaison avec l'ablation par RF point par point.

L'étude FIRE AND ICE est à ce jour le plus grand essai randomisé à avoir comparé les deux technologies chez des patients souffrant de FA paroxystique, symptomatique et réfractaire à la thérapie (20). Dans cette étude multicentrique, 762 patients ont été randomisés entre un groupe IVP par ARF à irrigation ouverte et un groupe IVP par ACB. Le principal critère d'évaluation était le premier épisode d'échec clinique (récidive de FA, survenue d'un flutter auriculaire ou d'une tachycardie auriculaire, utilisation d'ADD ou ablation répétée). Après une durée moyenne de suivi de 1,5 an, l'ACB s'est avérée non inférieure à l'ARF en termes d'efficacité. Le critère d'évaluation principal s'est produit chez 34,6% des patients traités par ACB, contre 35,9% des patients ayant subi une ARF. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée concernant le critère de sécurité principal, à savoir un critère composite rassemblant décès, événements vasculaires cérébraux et complications sévères (respectivement 10,2% et 12,8% pour l'ACB et l'ARF). Une sous-analyse de cette étude a révélé que les patients traités par ACB avaient fait l'objet de moins de procédures répétées d'ablation de FA, de moins de cardioversions électriques et de moins d'hospitalisations pendant leur suivi que ceux traités par ARF (21).

Une autre grande étude de cohorte prospective menée sur des patients atteints de FA paroxystique et persistante n'a montré aucune différence significative entre l'ACB et l'ARF concernant le critère d'évaluation principal (arythmie auriculaire récidivante) (respectivement 30,7% et 39,4%, p = 0,12) (22). Dans le groupe ARF, les réablations et les réhospitalisations étaient plus fréquentes. Une analyse en sous-groupes des patients souffrant de FA paroxystique a montré un risque inférieur d'arythmie auriculaire récidivante dans le groupe ACB.

Une étude récente réalisée avec des données «du monde réel» issues d'une base de données européenne consacrée à l'ablation de la FA (*ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry*) montre que la

**Tableau 1:**
*Fréquence des complications associées à la cryoablation et à l'ablation par radiofréquence des veines pulmonaires.*

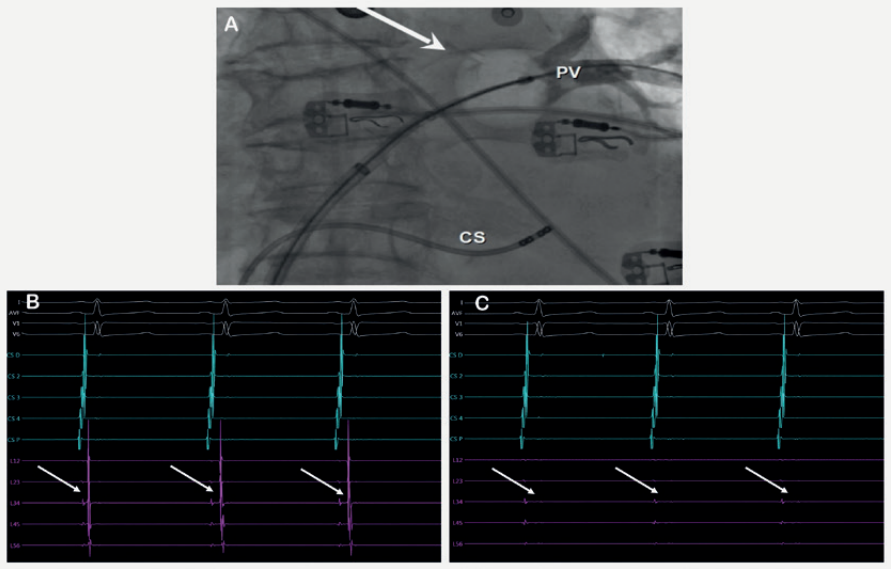
| Complications | Ablation par CB | Ablation par RF |
|---|---|---|
| Mortalité (%) | 0-0,1 | 0,05-0,1 |
| Tamponnade (%) | 0,2-0,05 | 1,2-1,6 |
| Thromboembolie (%) | 0,2-0,5 | 0,4-1,1 |
| Complications vasculaires (%) | 0,8-1,9 | 1,0-4,3 |
| Sténose des VP (%) | 0-0,3 | 0,2-3,4 |
| Fistule atrio-œsophagienne (%) | 0* | 0,08-0,2 |
| Lésions du nerf phrénique (%) | 4,6-11,2 | 0-0,3 |
| Réversibles (%) | 5,4-9,7 | |
| Permanentes (%) | 0,2-1,9 | |

VP: veines pulmonaires
* rapporté uniquement dans des séries de cas

nécessité de procéder à une réablation est nettement plus faible dans le groupe ACB que dans le groupe ARF (23).

L'ACB semble en outre moins dépendante de l'expertise de l'opérateur et plus reproductible que l'ARF. Une étude multicentrique française a évalué l'efficacité de l'ACB et de l'ARF dans différents centres. Dans les centres pratiquant l'ACB comme traitement, le taux de survie sans arythmie auriculaire était compris entre 68 et 80%, tandis que dans les centres ayant recours à l'ARF, les résultats se sont avérés plus hétérogènes (taux de survie sans arythmie allant de 46 à 79%) (10).

**Figure 4:**
*Ablation par cryoballonnet des veines pulmonaires supérieures gauches.*
*A. Une fois le ballonnet positionné sur l'antrum des VP supérieures gauches, un produit de contraste est utilisé pour confirmer l'occlusion complète des VP par le ballonnet. B. Visualisation en temps réel des potentiels des veines pulmonaires. C. Isolation en temps réel du signal des veines pulmonaires pendant la cryoablation.*




## *Complications liées à l'ACB et à l'ARF (Tableau 1) (24)*

### Complications vasculaires

Les complications au niveau de l'accès vasculaire sont les plus fréquentes lors de l'ablation de la FA. Elles peuvent aller d'une légère ecchymose à un pseudo-anévrisme ou une fistule AV. Le recours systématique à la ponction sous guidage échographique permet de réduire considérablement ces complications.

### Lésions du nerf phrénique

Cette complication est plus fréquente en cas d'ablation par cryoballonnet. Les lésions du nerf phrénique se produisent principalement lors de l'ablation des veines pulmonaires droites. Différentes techniques ont été développées pour éviter cette complication. La technique la plus couramment utilisée consiste à palper la contraction diaphragmatique lors de la stimulation du nerf phrénique. Celui-ci est stimulé en continu au niveau de la jonction entre la veine sous-clavière droite et la veine cave supérieure. Heureusement, la plupart des lésions du nerf phrénique sont réversibles et s'atténuent spontanément lors du suivi. La paralysie permanente du nerf phrénique est rare.

### Épanchement péricardique et tamponnade

Les épanchements péricardiques peuvent aller d'un léger épanchement liquidien asymptomatique à une tamponnade aiguë. Cette complication est plus fréquente en cas d'ARF et peut être causée par la ponction transseptale, un traumatisme mécanique direct ou l'application d'une trop grande chaleur par RF.

### Air et thromboembolie

Les interventions pratiquées du côté gauche sont associées à un risque accru de thrombo-

embolie. L'administration d'héparine pendant la procédure réduit le risque de thromboembolie.

L'embolie gazeuse est causée par la manipulation des cathéters. Une manipulation correcte des cathéters utilisés par le personnel exécutant est ici absolument essentielle.

### Sténose des veines pulmonaires

La sténose des VP est une complication qui survient principalement en cas d'ARF pour le traitement de la FA. Elle peut néanmoins aussi se produire en cas d'ACB.

### Fistule atrio-œsophagienne

Bien que très rare (< 1 cas sur 10.000), cette complication de l'ACB a généralement une issue fatale (taux de mortalité de 64%). Ce type de lésion peut survenir en fonction de la position anatomique de la paroi postérieure de l'oreillette gauche par rapport à l'œsophage.

## *L'ACB dans notre centre*

Notre centre est l'un des premiers en Europe à avoir pratiqué l'ACB pour le traitement de l'IVP. Cette technologie a été étudiée de manière approfondie dans notre centre et a fait l'objet de plus de 100 publications. Ces 15 dernières années, nous avons évalué l'efficacité et la sécurité de différentes générations de cryoballonnets (25, 26), et comparé les résultats obtenus avec ceux de l'ablation par RF (27). Les facteurs prédictifs de la réussite d'une ACB ont été minutieusement analysés afin d'optimiser cette procédure (28). L'ablation par CB d'autres déclencheurs de la FA en dehors des VP est aujourd'hui activement explorée (29).

## *Conclusion*

L'ablation par cryoballonnet des veines pulmonaires est une stratégie thérapeutique sûre et efficace pour les patients atteints de FA. Les résultats cliniques sont comparables à ceux de l'ablation conventionnelle des veines pulmonaires par radiofréquence. Les résultats de l'ACB dépendent moins de l'expertise de l'opérateur et sont plus reproductibles que ceux de l'ARF, ce qui pourrait se traduire par une plus grande acceptation de cette technologie dans la pratique clinique.

Références


1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Eur Heart J. 2016 Aug 27;37(38):2893–962.
2. Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, Melka J, Wehrens X, Dobrev D, et al. Cardiovasc Res. 2015 Dec 23;109(4):467–79.
3. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. N Engl J Med. 1998 Sep 3;339(10):659–66. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003
4. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J-F, Belmin J. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Mar 28 [cited 2020 May 17];(3). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005049.pub4
5. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2006;48(11):2340–7. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109706024429
6. Pierre J, Bruno C, Laurent M, Emile D, Paul K, Rajesh S, et al. Circulation [Internet]. 2008 Dec 9;118(24):2498–505. Available from: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
7. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. JAMA [Internet]. 2010 Jan 27;303(4):333–40. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2009.2029
8. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017;70(16):1949–61. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971739349X
9. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jan 31;378(5):417–27. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855
10. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebron J-P, Halimi F, et al. EP Eur [Internet]. 2016 Jun 5;19(1):48–57. Available from: https://doi.org/10.1093/europace/euw080
11. Murray M-I, Arnold A, Younis M, Varghese S, Zeiher AM. Clin Res Cardiol [Internet]. 2018;107(8):658–69. Available from: https://doi.org/10.1007/s00392-018-1232-4
12. Osório TG, Coutiño HE, Brugada P, Chierchia GB, De Asmundis C. Recent advances in cryoballoon ablation for atrial fibrillation. Vol. 16, Expert Review of Medical Devices. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 799–808.
13. Avitall B, Kalinski A. Hear Rhythm [Internet]. 2015;12(10):2195–203. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527115006827
14. Paul K, Patrick C, John L, Jean L, Laurent M, Jean-François T, et al. Circulation [Internet]. 2003 Apr 22;107(15):2045–50. Available from: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000058706.82623.A1
15. Straube F, Dorwarth U, Pongratz J, Brück B, Wankerl M, Hartl S, et al. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 2019 Jun 1;30(6):918–25. Available from: https://doi.org/10.1111/jce.13927
16. Fürnkranz A, Köster I, Chun KRJ, Metzner A, Mathew S, Konstantinidou M, et al. Hear Rhythm [Internet]. 2011;8(6):821–5. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527111001366
17. Ghosh J, Martin A, Keech AC, Chan KH, Gomes S, Singarayar S, et al. Hear Rhythm [Internet]. 2013;10(9):1311–7. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154752711300653X
18. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. Hear Rhythm [Internet]. 2017 Oct 1;14(10):e445–94. Available from: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.009
19. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2013;61(16):1713–23. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713002015
20. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, et al. N Engl J Med [Internet]. 2016 Apr 4;374(23):2235–45. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602014
21. Kuck K-H, Fürnkranz A, Chun KRJ, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, et al. Eur Heart J [Internet]. 2016 Jul 5;37(38):2858–65. Available from: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw285
22. Hoffmann E, Straube F, Wegscheider K, Kuniss M, Andresen D, Wu L-Q, et al. EP Eur [Internet]. 2019 Jun 14;21(9):1313–24. Available from: https://doi.org/10.1093/europace/euz155
23. Mörtsell D, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Laroche C, Trines SA, et al. EP Eur [Internet]. 2018 Oct 29;21(4):581–9. Available from: https://doi.org/10.1093/europace/euy239
24. Georgiopoulos G, Tsiachris D, Manolis AS. Clin Cardiol [Internet]. 2016/12/19. 2017 May;40(5):333–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27991673
25. GIOVANNI GDI, WAUTERS K, CHIERCHIA G-B, SIEIRA J, LEVINSTEIN M, CONTE G, et al. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 2014 Aug 1;25(8):834–9. Available from: https://doi.org/10.1111/jce.12409
26. Chierchia G-B, Di Giovanni G, Ciconte G, de Asmundis C, Conte G, Sieira-Moret J, et al. EP Eur [Internet]. 2014 Jan 28;16(5):639–44. Available from: https://doi.org/10.1093/europace/eut417
27. Mugnai G, Irfan G, de Asmundis C, Ciconte G, Saitoh Y, Hunuk B, et al. Int J Cardiol [Internet]. 2015 Oct 1;196:42–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.145
28. Giuseppe C, Giacomo M, Juan S, Vedran V, Yukio S, Ghazala I, et al. Circ Arrhythmia Electrophysiol [Internet]. 2015 Dec 1;8(6):1359–65. Available from: https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.002966
29. Iacopino S, Osório TG, Filannino P, Artale P, Sieira J, Ströker E, et al. J Interv Card Electrophysiol [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s10840-020-00740-y

| Myrosor® | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Conditionnement | Cat. de remb. | Prix Public | TM | |
| | | | Omnio | Autre |
| 10 mg/10 mg x 90 | B | 53,17 € | 8,04 € | 13,54 € |
| | Af | 53,17 € | 0,00 € | 0,00 € |
| 20 mg/10 mg x 90 | B | 53,17 € | 8,04 € | 13,54 € |
| | Af | 53,17 € | 0,00 € | 0,00 € |

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** Myrosor 10 mg / 10 mg comprimés pelliculés Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,1 mm, portant la mention «AL» en relief sur une face. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,6 mm, lisse sur les deux faces. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Hypercholestérolémie Myrosor est indiqué en complément d'un régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en tant que traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de façon appropriée par les substances individuelles administrées en concomitance et à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe, mais en tant que produits séparés. **Posologie et mode d'administration** Posologie Le patient doit être sous régime hypolipidémiant adapté et poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par Myrosor. Myrosor peut être administré dans l'intervalle posologique compris entre 10/10 mg et 20/10 mg. La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé par jour du dosage sélectionné, avec ou sans nourriture. Myrosor ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. Le traitement doit être adapté sur une base individuelle en fonction des taux lipidiques cibles, de l'objectif recommandé du traitement et de la réponse du patient. Un ajustement de la dose peut être réalisé après 4 semaines si nécessaire. Myrosor 10 mg/10 mg ne convient pas pour le traitement des patients nécessitant une dose de 20 mg de rosuvastatine. Myrosor doit être pris soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire. ***Population pédiatrique*** La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données sont actuellement disponibles mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. ***Utilisation chez les patients âgés*** Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients de plus de 70 ans. L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. ***Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale*** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min), la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère, l'utilisation de la rosuvastatine est contre-indiquée à toutes les posologies. ***Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique*** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh compris entre 5 et 6).Le traitement par Myrosor n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 7 et 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9). Myrosor est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique active. ***Origine ethnique*** Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques. Chez les patients d'ascendance asiatique, la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. ***Polymorphismes génétiques*** Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus, pouvant donner lieu à une exposition accrue à la rosuvastatine. Chez les patients connus pour être porteurs de ces types spécifiques de polymorphismes, il est recommandé d'administrer une dose quotidienne plus faible. ***Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie*** Chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie, la dose initiale recommandée de rosuvastatine est de 5 mg. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. ***Traitement concomitant*** La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (notamment de rhabdomyolyse) est accru en cas d'administration concomitante de Myrosor et de certains médicaments susceptibles d'accroître les taux plasmatiques de rosuvastatine sous l'effet des interactions avec ces protéines de transport (p. ex. ciclosporine et certains inhibiteurs de la protéase, y compris des associations composées de ritonavir et d'atazanavir, de lopinavir et/ou de tipranavir). Dans la mesure du possible, d'autres médicaments seront envisagés et, si nécessaire, un arrêt temporaire de Myrosor sera envisagé. Dans les cas où une association de ces médicaments avec Myrosor s'avère inévitable, il convient d'examiner soigneusement les risques et bénéfices liés au traitement combiné ainsi que les ajustements posologiques de rosuvastatine. Mode d'administration Voie orale. Myrosor doit être pris une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture. Le comprimé pelliculé doit être avalé entier avec un verre d'eau. **Contre-indications** Myrosor est contre-indiqué: -chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ézétimibe) ou à l'un des excipients. -chez les patients présentant une maladie hépatique active, notamment des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).-pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives appropriées. -chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).-chez les patients atteints de myopathie. -chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement d'intensité légère et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont été retirés des études pour cause d'effets indésirables. Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, en association avec une statine chez 11 308 patients ou avec le fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables observés était identique avec l'ézétimibe et avec le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison des événements indésirables était comparable pour l'ézétimibe et le placebo. Selon les données disponibles, 1200 patients ont pris l'association composée de rosuvastatine et d'ézétimibe dans le cadre d'études cliniques. Comme mentionné dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquemment signalés en rapport avec le traitement combiné par rosuvastatine-ézétimibe chez les patients hypercholestérolémiques sont les élévations des transaminases hépatiques, les troubles gastro-intestinaux et les douleurs musculaires. Il s'agit là d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, on ne peut exclure une interaction pharmacodynamique, se manifestant par des effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe. Liste des effets indésirables sous forme de tableau Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : Fréquent (≥ 1/100, 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).**Classe de systèmes d'organes MedDRA : Fréquent/Peu fréquent/Rare/Très rare/Fréquence indéterminée** Affections hématologiques et du système lymphatique -Rare: thrombocytopénie[2] Fréquence indéterminée: thrombocytopénie[5]. Affections du système immunitaire -Rare: réactions d'hypersensibilité, dont angio-œdème[2] -Fréquence indéterminée: hypersensibilité (incluant éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème)[5]. Affections endocriniennes -Fréquent: diabète sucré[1,2]. Troubles du métabolisme et de la nutrition -Peu fréquent: diminution de l'appétit[3]. Affections psychiatriques -Fréquence indéterminée: dépression[2,5]. Affections du système nerveux -Fréquent : céphalées[2,4], étourdissements[2] -Peu fréquent: paresthésie [4] -Très rare: polyneuropathie[2], perte de mémoire[2] -Fréquence indéterminée: neuropathie périphérique[2], troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars)[2], étourdissements[5], paresthésie[5]. Affections vasculaires -Peu fréquent: bouffées de chaleur[3] ; hypertension[3]. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales -Peu fréquent: toux[3]. Affections gastro-intestinales -Fréquent: constipation[2], nausées[2], douleurs abdominales[2,3] diarrhée[3] flatulence -Peu fréquent: dyspepsie[3]; reflux gastro-œsophagien[3]; nausées[3]; sécheresse buccale[4] ; gastrite -Rare: pancréatite[2] -Fréquence indéterminée: diarrhée[2] pancréatite[5] ; constipation[5]. Affections hépatobiliaires -Rare: élévation des transaminases hépatiques[2] -Très rare: ictère[2], hépatite[2] -Fréquence indéterminée: hépatite[5], lithiase biliaire [5], cholécystite[5]. Affections de la peau et du tissu sous-cutané -Peu fréquent: prurit[2,4], éruption cutanée[2,4], urticaire[2,4] -Fréquence indéterminée**:** syndrome de Stevens-Johnson2, érythème polymorphe[5]. Affections musculo-squelettiques et systémiques -Fréquent myalgie[2,4] -Peu fréquent arthralgie[3]; spasmes musculaires[3]; douleur cervicale[3] ; dorsalgies[4]; faiblesse mus-culaire[4]; douleur dans les extrémités[4] -Rare: myopathie (y compris myosite)[2], rhabdomyolyse[2], syndrome lupique, rupture musculaire -Très rare: arthralgie[2] -Fréquence indéterminée: myopathie nécrosante auto-immune[2], troubles tendineux , parfois compliqués par une rupture[2], arthralgie[5], myalgie[5]; myopathie/rhabdomyolyse[5]. Affections du rein et des voies urinaires -Très rare: hématurie[2]. Affections des organes de reproduction et du sein -Très rare: gynécomastie[2]. Troubles généraux et anomalies au site d'administration -Fréquent asthénie[2], fatigue[3]-Peu fréquent douleur thoracique[3], douleur[3], asthénie[4]; œdème périphérique[4] -Fréquence indéterminée: œdème[2], asthénie[5]. Investigations -Fréquent: Élévation des ALAT et/ou des ASAT[4] -Peu fréquent: Élévation des ALAT et/ou des ASAT[3]; élévation des taux sanguins de CPK [3]; élévation de la gamma-glutamyl-transférase[3]; résultats anormaux des tests de la fonction hépatique[3]. [1] La fréquence dépendra de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m$^2$, élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension) - pour la rosuvastatine.[2] Profil d'effets indésirables de la rosuvastatine basé sur des données émanant d'études cliniques et reposant sur une vaste expérience postérieure à la mise sur le marché.[3] Ezétimibe en monothérapie. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ézétimibe (N=2396), selon une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (N=1159)[4] Ezétimibe administré en association avec une statine. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ézétimibe administré en association avec une statine (N=11308), selon une incidence supérieure à celle observée avec la statine administrée seule (N=9361) [5] Autres effets indésirables de l'ézétimibe, rapportés après la mise sur le marché. Étant donné que ces événements indésirables ont été identifiés sur la base de notifications spontanées, leurs véritables fréquences ne sont pas connues et ne peuvent être exprimées. Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG CoA réductase, l'incidence des effets indésirables du médicament a tendance à dépendre de la dose. ***Effets rénaux:*** Une protéinurie, détectée lors de l'analyse d'urine par bandelette réactive et le plus souvent d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par la rosuvastatine. Une modification des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau «++» ou davantage a été observée temporairement au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients, ainsi que chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure de la modification de «absence ou traces» à «+» a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience postérieure à la mise sur le marché. Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine, mais les études cliniques montrent que son incidence est faible. ***Effets sur les muscles squelettiques:*** On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques, par exemple des myalgies, des myopathies (y compris la myosite) et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse avec ou sans dysfonctionnement rénal aigu, chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez des patients traités par rosuvastatine; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5xLSN), le traitement sera interrompu. ***Effets hépatiques:*** Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a observé une augmentation des transaminases liée à la dose chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine ; la majorité de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. ***Les effets indésirables suivants ont été notifiés sous certaines statines:****Dysfonction sexuelle *Cas exceptionnels de pneumonie interstitielle, en particulier lors de traitements à long terme. Le nombre de rapports de rhabdomyolyse, d'événements rénaux sévères et d'événements hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) est plus élevé avec la dose de rosuvastatine de 40 mg. ***Valeurs biologiques*** Au cours des études cliniques contrôlées menées en monothérapie, l'incidence des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥ 3 x LSN, successives) a été similaire avec l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les études cliniques d'administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe en association à une statine, et de 0,4 % chez les patients traités par une statine seule. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et non associées à une cholestase; les valeurs sont revenues aux valeurs initiales à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement. Dans les essais cliniques, des taux de CK > 10 x LSN ont été observés chez 4 des 1 674 patients sous ézétimibe seul (soit 0,2 %) contre 1 des 786 patients sous placebo (soit 0,1 %); ainsi que chez 1 des 917 patients sous ézétimibe associé à une statine (soit 0,1 %) contre 4 des 929 patients sous statine seule (soit 0,4 %). Il n'y a pas eu d'augmentation excessive des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe en comparaison avec le groupe témoin (placebo ou statine seule). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. ***Rosuvastatine***: Dans une étude clinique menée chez les enfants et les adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations des taux de créatine kinase > 10 x LNS et la survenue symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observées plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez les adultes. À d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents et chez les adultes. ***Ézétimibe***: Patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans)Dans une étude menée chez des enfants (âgés de 6 à 10 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n=138), des élévations des ALAT et/ou ASAT (≥ 3 x LSN, successives) ont été observées chez 1,1% des patients (1 patient) dans le groupe ézétimibe, contre 0% des patients dans le groupe placebo. Aucune élévation des taux de CK (≥ 10 x LSN) n'a été rapportée. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Dans une autre étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT (≥ 3 x LSN, successives) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, contre 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des taux de CK (≥ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B - 1060 Bruxelles. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** MYLAN EPD bvba/sprl, Terhulpsesteenweg 6A,B-1560 Hoeilaart. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE536257. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE536266. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 11.10.2018 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 07/2019. **Délivrance : médicament soumis à prescription médicale.**

**1** RCP Myrosor® **2**. Chiang CE, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the centralized Pan-Regional surveys on the undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). J Atheroscler Thromb 2016;23:567-587 - **3**. Ballantyne CM, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized Study. Atherosclerosis 2014;232(1):86-93 - **4**. Kosoglou T, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin 2004;20(8):1185-1195 - **5**. Kater ALA, et al. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. Diabetol Metab Syndr 2010;2 :34 - **6**. Bays HE, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol2011 ;108(4):523-530

# www.inami.be: 01-10-2020 ## CBIP: 01-10-2020

MYR-2020-0006-F - Date of creation : 10/2020

TOUT LE MONDE L'ATTENDAIT ... MYLAN L'A FAIT !

# LA COMBINAISON rosuvastatine/ézétimibe

## Étonnamment PUISSANT !

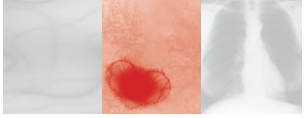
- L'efficacité est optimisée grâce à la double inhibition[1]
- Les valeurs cibles de LDL-C * atteintes beaucoup plus souvent[2-3] **
- Un impact nettement plus important sur la réduction du LDL-C que chaque molécule utilisée en monothérapie[4-5]
- La facilité d'une combinaison à dose fixe : **1 SEUL comprimé/jour**
- Une bonne tolérance[3,6]

MYROSOR®
*Rosuvastatine/ézétimibe*

*Définies dans l'étude CEPHEUS (=Enquêtes transversales multicentriques centralisées à l'échelle régionale menées dans 29 pays et dans 5 régions) comme étant <70mg/dL chez les patients à très haut risque et <100mg/dL chez les patients à haut risque.
** De manière indirecte, il peut être observé que les cibles de LDL-C sont plus souvent atteintes chez des patients traités avec une combinaison thérapeutique (3) en comparaison avec les observations faites dans la réalité (2).

www.mylan.be - info@mylan.be

Mylan





*Congrès annuel de l'European Society of Cardiology*

# **Hypertension:** les études les plus probantes des 12 derniers mois

Dominique-Jean Bouilliez

Les organes susceptibles d'être lésés en cas d'hypertension sont multiples (Figure 1) et ces lésions, d'origine vasculaire, sont toutes associées à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs et de mortalité. Le risque peut être identifié grâce à certains marqueurs au potentiel très variable en termes de sensibilité au changement, de reproductibilité, de délai avant modification et de valeur pronostique (1). Plusieurs études se sont attelées à l'évaluation de ce risque. Les plus marquantes ont été résumées par le Pr Bryan Williams (Londres) dans le cadre du congrès européen de cardiologie. Quant à la sélection des études en thérapeutique, c'est le Dr Sofie Brouwers (OLV Alost et VUB) qui s'est acquittée de cette tâche ardue.

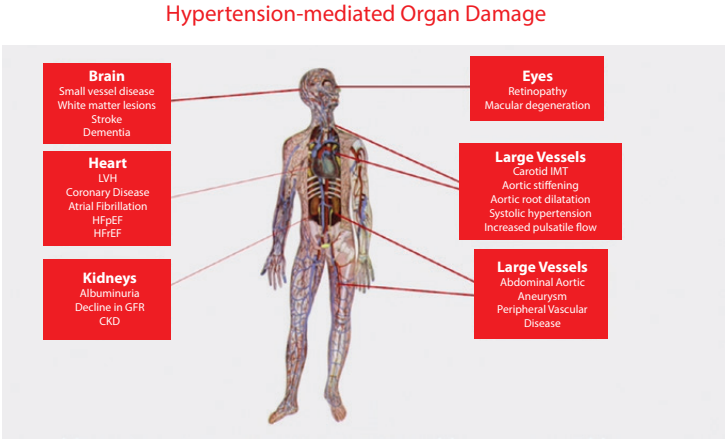
## *L'hypertension en tant que facteur de risque d'atteinte d'un organe cible*

### Un risque cardiaque élevé

Une étude réalisée sur 2.680 personnes d'âge moyen de l'étude CARDIA (*coronary artery risk development in young adults*) a montré que plus l'hypertension se déclenche tôt plus le risque d'atteinte organique est élevé (**Figure 2**). Plus concrètement, les patients avec une hypertension apparaissant avant l'âge de 35 ans multiplient par 2,29 le risque d'hypertrophie ventriculaire gauche, par 2,94 celui de lésion coronarienne, par 1,12 celui d'une albuminurie et par 2,06 celui d'une dysfonction diastolique par rapport aux personnes normotendues (2).

Une autre étude, effectuée sur 1.457 personnes âgées en moyenne de 58 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni diabète, non fumeuses, ne prenant aucun traitement et avec une TA systolique normale (90-129mmHg avec une moyenne à 111mmHg) a montré une accumulation proportionnellement plus importante de calcium intracoronarien avec l'augmentation des chiffres tensionnels. Ce taux de calcium intracoronarien était parallèle à une augmentation du risque cardiovasculaire athérosclérotique (3).

***Figure 1:***
*Organes cibles de l'hypertension. D'après (1).*




MS13707F

***Figure 2:***
*Relations entre l'âge de déclenchement d'une hypertension et le risque d'une atteinte d'organe cible. D'après (2).*

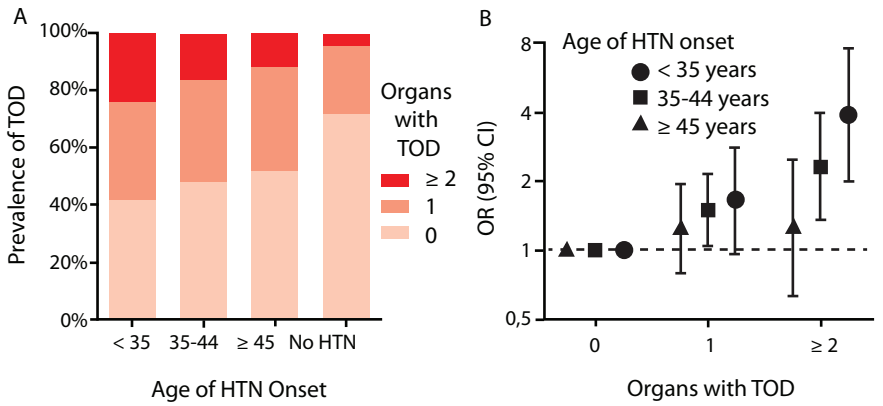
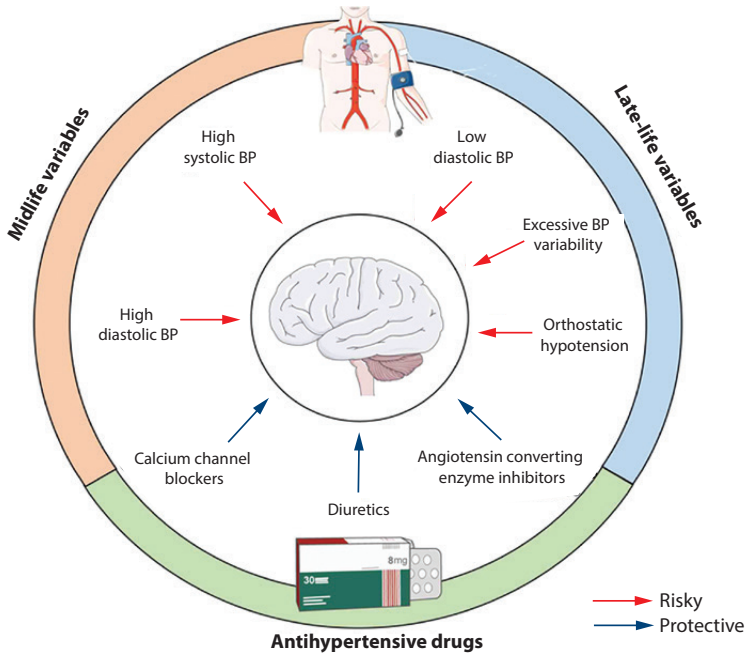



***Figure 3:***
*Facteurs favorisants et facteurs protecteurs du développement d'une démence. D'après (5).*




Dans le même temps, PAMELA, étude échographique italienne qui regroupait 880 patients sans hypertrophie ventriculaire suivis durant 10 ans a constaté que le risque de développer une HVG était multiplié par 2,262 en cas de pré-hypertension (p = 0,0014) et par 3,003 en cas d'hypertension (p < 0,0001) par rapport aux personnes normotendues (4).

## Qu'en est-il du risque de trouble cognitif?

Devant la persistance d'une controverse quant à l'association entre la pression artérielle et le risque de troubles cognitifs et de démence, une méta-analyse chinoise a analysé 136 études qui ont montré un risque accru de troubles cognitifs (multiplié par 1,20 à 1,50) lorsque la pression artérielle dépasse 130mmHg à la quarantaine. Plus tard dans la vie, ce sont une PA systolique élevée, une PA diastolique basse, une variabilité excessive de la PA et une hypotension orthostatique qui sont associées à un risque accru de démence. Il est encourageant de constater que l'utilisation d'antihypertenseurs réduit de 21% ce risque de démence (**Figure 3**). Enfin, ils ont observé une courbe dose-réponse en forme de U indiquant que la fenêtre protectrice en termes de PA diastolique se situait entre 90 et 100mmHg (5).

Dans le même ordre d'idées, si la fibrillation auriculaire est clairement un facteur de risque de démence, ce risque se présente sous la forme d'une courbe en U en fonction des chiffres tensionnels (**Figure 4**) et augmente ensuite régulièrement avec la présence d'une hypertension, ce qui souligne l'intérêt d'un bon contrôle tensionnel chez ces patients (6). L'étude portait sur 171.228 coréens avec fibrillation auriculaire âgés de 50 à 59 ans et suivis durant 6,6 ans en moyenne. Il est intéressant de constater que le traitement de l'hypertension réduit de 7,5% à 7,0% le risque de démence ou de trouble cognitif, comme en témoigne une méta-analyse portant sur 12 études avec 92.135 participants âgés de 69 ans suivis durant 4,1 ans en moyenne (7).

## Et les autres organes?

Sur le plan rénal, c'est une étude israélienne qui a clairement mis en évidence sur une population de 2.658.238 adolescents

***Figure 4:***
*Relation pression artérielle et risque de démence. D'après (6).*

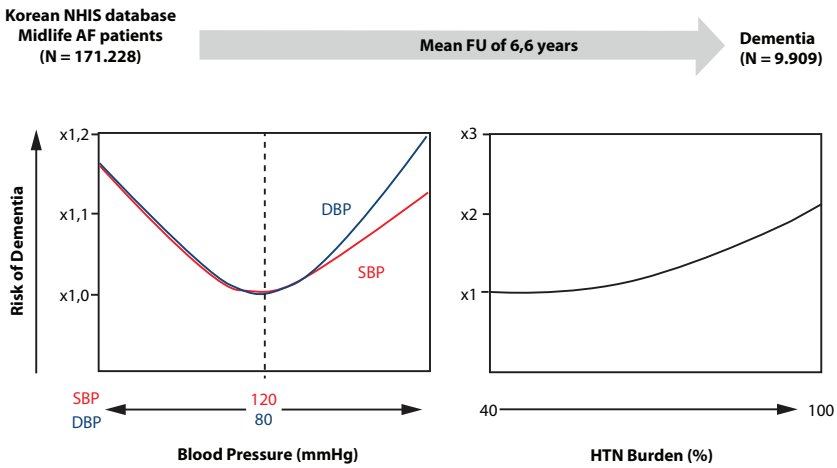
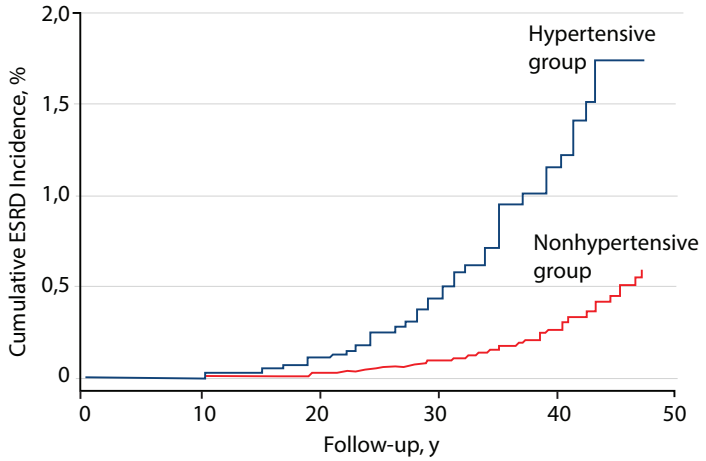



***Figure 5:***
*Incidence cumulative de l'insuffisance rénale terminale. D'après (8).*




| No. at risk | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Participants | 1.980.568 | 1.260.852 | 719.353 | 301.465 |
| Cumulative person-years | 3.458.926 | 14.320.639 | 28.513.680 | 43.086.376 |
| Cumulative ESRD cases | 92 | 330 | 888 | 1.741 |

dont 7.997 avaient une hypertension que le risque d'insuffisance rénale terminale était multiplié par 1,98 en cas d'hypertension (**Figure 5**) et qu'il persistait à la même intensité (HR = 1,93) lorsque l'on éliminait les patients avec hypertension sévère ou les patients obèses (HR = 2,11) (8).

À l'inverse, on sait que les hypertensions résistantes sont fréquentes en cas d'insuffisance rénale chronique et que l'hyperkaliémie réduit la possibilité d'utiliser la spironolactone. Ce risque est réduit de manière significative avec le patiromer, un chélateur du potassium (9).

## *Traiter l'hypertension: du neuf?*

### Chronothérapie

L'importance de la pression artérielle nocturne n'est plus à démontrer, ce qui a justifié l'administration, avec bénéfice, de médicaments au coucher, comme l'a démontré l'étude HYGIA, qui a suivi 19.084 patients hypertendus durant 6,3 ans en moyenne (10). Pratiquement, les chercheurs ont constaté une réduction de 45% des événements cardiovasculaires (**Figure 6**) et une amélioration de la fonction rénale et des taux de LDL-C et HDL-C ainsi qu'une réduction de prévalence des non-dippers.

Cette amélioration s'est retrouvée quel que soit l'événement cardiovasculaire considéré et quelle que soit la comorbidité (âge, tabagisme, diabète, antécédents cardiovasculaires, insuffisance rénale…) et dans les deux sexes.

«*Cette étude a cependant soulevé beaucoup de questions*», signale Sofie Brouwers, parmi lesquelles la pertinence de la mesure de la pression ambulatoire sur 48 heures (difficile à réaliser au quotidien), la mesure de la pression au coucher plutôt que durant la nuit (ce qui est recommandé par l'ESC), la plus forte prévalence de patients sous bêtabloquants et diurétiques ainsi que de patients avec antécédents cardiovasculaires dans le groupe prenant le traitement au réveil, la limitation de l'étude à un seul groupe ethnique, l'ampleur du bénéfice (étonnamment élevé) et le faible taux de *drop outs* (11).

### Bêtabloquants

L'utilité des bêtabloquants a été remise en question chez les patients hypertendus sans manifestation préalable de maladie coronarienne ou d'insuffisance cardiaque. De plus, l'efficacité de cette classe en pré-

***Figure 6:***
*Réduction des événements cardiovasculaires majeurs (A) et totaux (B). D'après (10).*

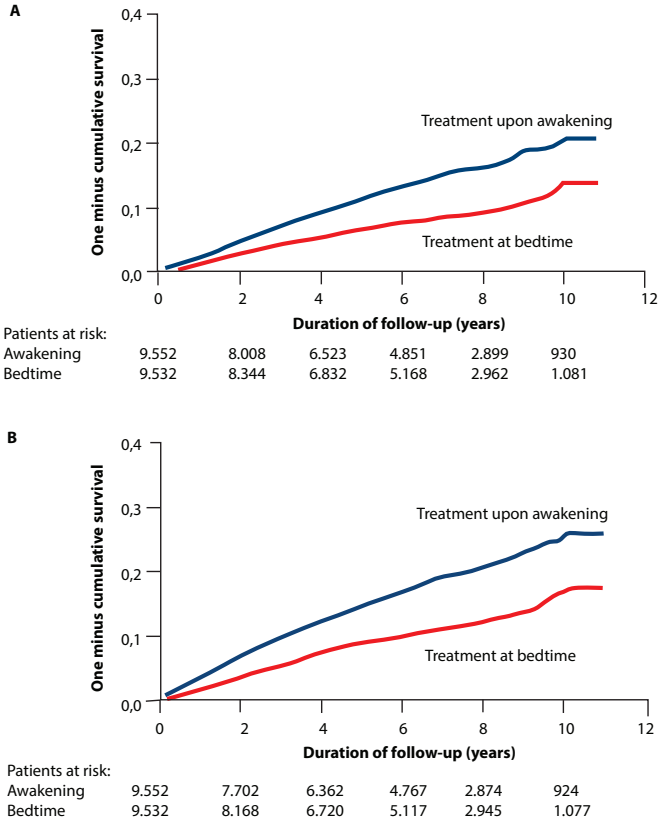
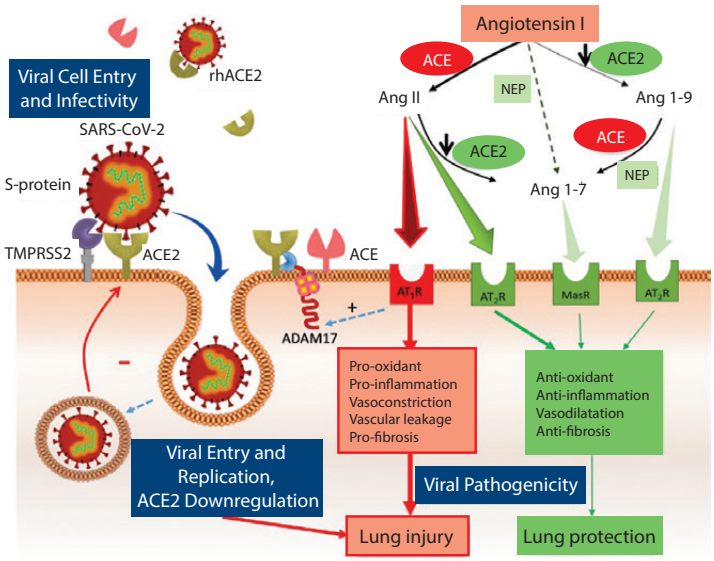



***Figure 7:***
*Rapports entre le coronavirus et le système RAAS. D'après (14).*

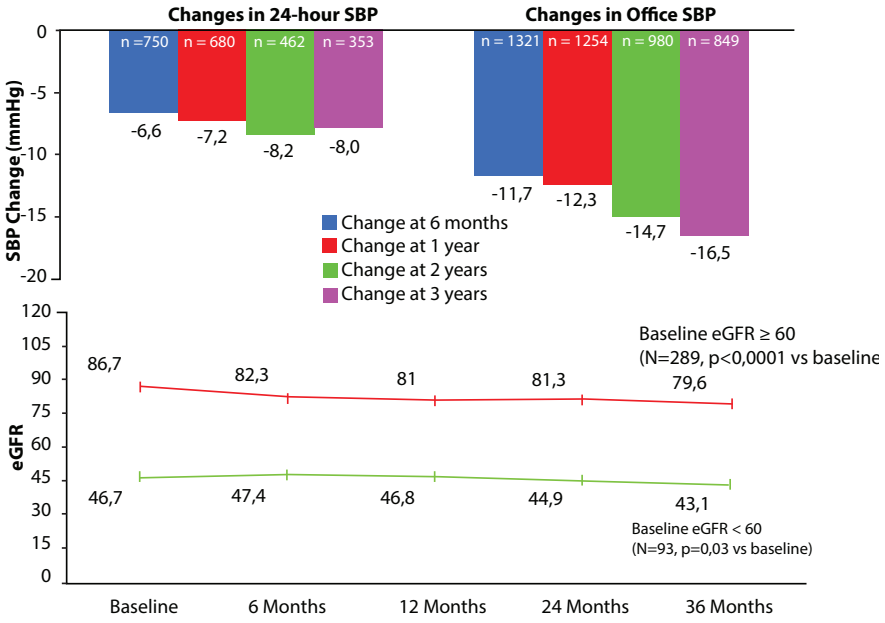



vention d'une insuffisance cardiaque après ischémie myocardique aiguë n'a jamais été évaluée selon le sexe. Une équipe menée par Raffaele Bugiardini a revu à cet effet les données des 13.764 patients de l'étude ISACS, patients qui présentaient un syndrome coronarien aigu avec hypertension traitée par bêtabloquant pour 2.590 d'entre eux (dont 954 femmes). Les chercheurs ont constaté d'une part que l'efficacité des bêtabloquants est meilleure chez l'homme que chez la femme en prévention de l'insuffisance cardiaque et que l'utilisation préalable à l'accident cardiaque d'un bêtabloquant avait un effet péjoratif sur le risque d'insuffisance cardiaque chez la femme mais pas chez l'homme (12).

## Inhibition de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone

La pandémie de Covid-19 a fait couler beaucoup d'encre sur la pertinence de prescrire des inhibiteurs de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (13). L'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2 est en effet le récepteur membranaire du virus SARS-CoV-2, permettant son entrée dans les cellules cibles. Mais cette enzyme contrebalance aussi les effets de l'axe classique angiotensine II et récepteur AT1 du système rénine-angiotensine, ce qui a suscité des craintes par rapport à une augmentation du risque d'infection ou de complications chez les patientes traitées par cette classe d'antihypertenseurs (**Figure 7**) (14). À l'heure actuelle, aucune étude n'a cependant fait état d'un effet des bloqueurs du RAAS sur l'activité des tissus ACE2 et la facilité de l'entrée du coronavirus dans les voies respiratoires supérieures ou inférieures, malgré son expression dans les cellules épithéliales des voies aériennes supérieures ciliées et dans les cellules épithéliales alvéolaires de type II dans le poumon. L'ACE2 est également abondamment exprimé dans le tractus gastro-intestinal, en

***Figure 8:***
*Global SYMPLICITY Registry: évolution de la pression artérielle et de la fonction rénale. D'après (8).*




particulier dans la bordure en brosse des entérocytes humains de l'intestin grêle. Cependant, l'infectiosité du SARS-CoV-2 dans le tractus gastro-intestinal est encore mal définie, tandis que le SARS-CoV-2 a été détecté dans des écouvillons rectaux ou des fèces de patients de Covid-19, mais pas encore dans des échantillons d'urine (14). Contrairement à ce que l'on craignait, les études sur modèle animal laissent supposer que certains sartans surrégulent ACE2 et que l'augmentation d'expression de cet ACE2 pourrait avoir un effet pulmonaire protecteur potentiel (13).

Parallèlement, plusieurs études observationnelles n'ont pu constater une augmentation du risque de décès à l'hôpital ni d'augmentation de sévérité de l'infection (15-20) tandis que les patients diabétiques sous RAAS semblent avoir un risque moindre d'hospitalisation lorsqu'ils sont sous inhibiteur du RAAS (19).

## Et les dispositifs médicaux?

La dénervation rénale existe depuis plus de 10 ans et nous disposons à présent des résultats à 3 ans de l'étude *Global SYMPLICITY Registry* (22) qui montre une persistance, voire une augmentation de l'efficacité et de la sécurité de ce dispositif (**Figure 8**). Cependant, les résultats décevants de certains de ces dispositifs médicaux ont conduit au développement de dispositifs de deuxième génération qui ont montré dans SPYRAL HTN-OFF MED (22), SPYRAL HTN-ON MED (23) et RADIANCE-HTN SOLO (24) une réduction significative à 6 mois de la pression ambulatoire sans effets secondaires rédhibitoires (25).

Références
1. Williams B, et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. Available at https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119.
2. Suvila K, et al. Hypertension. 2019;74:305-12.
3. Whelton S, et al. JAMA Cardiol. 2020;e201731.
4. Cuspidi C, et al. Hypertension. 2019;73(3):612-9.
5. Ou YN, et al. Hypertension. 2020;76(1):217-25.
6. Kim D, et al. Hypertension. 2020;75(5):1296-304.
7. Hughes D, et al. JAMA. 2020;323(19):1934-44.
8. Leiba A, et al. JAMA Intern Med. 2019;179(4):517-23.
9. Agarwal R, et al. Lancet. 2019;394(10208):1540-50.
10. Hermida R, et al. Eur Heart J. 2019;ehz754.
11. Relates to Hermida. Eur Heart J. 2020;41(16):1600.
12. Bugiardini R, et al. Hypertension. 2020;76(3):819-26.
13. Danser A, et al. Hypertension. 2020;75(6):1382-5.
14. Kreutz R, et al. Cardiovasc Res. 2020;116(10):1688-99.
15. Mancia G, et al. N Engl J Med. 2020;382(25):2431-40.
16. Mehra M, et al. N Engl J Med. 2020;382(25):e102.
17. Reynolds H, et al. N Engl J Med. 2020;382(25):2441-8.
18. Mehta N, et al. JAMA Cardiol. 2020;e201855.
19. de Abajo F, et al. Lancet. 2020;395(10238):1705-14.
20. Fernández-Ruiz I. Nat Rev Cardiol. 2020;17(7):383.
21. Mahfoud F, et al. Eur Heart J. 2019;40(42):3474-82.
22. Böhm M, et al. Lancet. 2020;395(10234):1444-51.
23. Kario K, et al. Clin Res Cardiol. 2020;10.1007/s00392-020-01718-6.
24. Azizi M, et al. Circulation. 2019;139:2542-53.
25. Mahfoud F, et al. Eur Heart J. 2020;41(16):1588-99.

**NEW CV INDICATION: REDUCES CV RISK BY LOWERING LDL-C**

| | |
|---|---|
| Praluent® 75mg & 150mg 2 stylos pré-remplis | P.P. 602,18 € |
| Praluent® 75mg & 150mg 6 stylos pré-remplis | P.P. 1432,09 € |

# HE SURVIVED A CV EVENT.*
# NOW PROTECT HIM FURTHER WITH PRALUENT.

**PRALUENT® on top of maximally tolerated statins helps reduce the risk of cardiovascular events in patients with ASCVD. PRALUENT® significantly reduced MACE (primary endpoint) and is the only PCSK9i associated with a reduction in all-cause mortality (secondary endpoint) in a CV Ouctomes trial.†1**

## Choose PRALUENT® for your high CV risk patients with ASCVD

*Defined as hospitalised with an acute coronary syndrome (myocardial infarction or unstable angina).
†With only nominal statistical significance by hierarchical testing (HR 0.85,95% CI: 0.73, 0.98).
1. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. *N Engl J Med.* 2018; doi:10.1056/NEJMoa1801174.

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Praluent 75 mg/150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: 75 mg/ml, solution injectable: Chaque stylo pré-rempli à usage unique contient 75 mg/150 mg d'alirocumab dans 1 ml de solution. Alirocumab est un anticorps monoclonal humain de type Immunoglobuline G1 (IgG1) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable (injection) en stylo pré-rempli. Solution limpide, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte: Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire: - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie: Praluent est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque: - en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats des études concernant les effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: Avant de débuter un traitement par Praluent, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte doit être éliminée (par ex. syndrome néphrotique, hypothyroïdie). La dose initiale habituelle de Praluent est de 75 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-C (> 60 %) peuvent démarrer le traitement à la dose de 150 mg une fois toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois toutes les 4 semaines (mensuellement) administrée par voie sous-cutanée. La dose de Praluent peut être ajustée individuellement en fonction des caractéristiques du patient telles que son taux de LDL-C avant traitement, son objectif thérapeutique et sa réponse au traitement. Les paramètres lipidiques peuvent être évalués 4 à 8 semaines après l'instauration ou l'ajustement posologique du traitement, la posologie pouvant alors être ajustée en fonction des résultats (augmentation ou diminution de la dose le cas échéant). Si une réduction supplémentaire du cholestérol LDL est nécessaire chez les patients traités avec 75 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines (mensuellement), la posologie peut être ajustée à la dose maximale de 150 mg toutes les 2 semaines. En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible, puis reprendre le traitement selon le calendrier initial Populations particulières: Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Praluent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). Poids corporel: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids des patients. Mode d'administration : Voie sous-cutanée. Praluent est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Pour administrer la dose de 300 mg, effectuer consécutivement deux injections de 150 mg sur deux sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Praluent ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées. Praluent ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection. Après une formation sur la bonne technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de santé, le patient peut s'injecter lui-même Praluent ou un soignant ou un accompagnant peut le lui administrer. Précautions à prendre avant la manipulation : Praluent doit être amené à température ambiante avant l'utilisation (Voir rubrique 6.6). Chaque stylo pré-rempli est à usage unique exclusivement. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDESIRABLES:** Résumé du profil de sécurité: Dans dix essais contrôlés de phase 3 incluant des patients avec hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par Praluent étaient des réactions locales au site d'injection. Le seul effet indésirable identifié dans le cadre de l'étude ODYSSEY OUTCOMES (essai portant sur les résultats cardiovasculaires à long terme) a été une réaction au site d'injection. Le profil de sécurité dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES était conforme au profil global de sécurité décrit dans les essais contrôlés de phase 3. Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant le programme de phase 3. Tableau résumé des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par l'alirocumab dans les études contrôlées poolées et/ou l'utilisation après commercialisation (voir tableau 1). Les fréquences de tous les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques ont été calculées en fonction de leur incidence dans les essais cliniques de phase 3 poolés. Les effets indésirables sont présentés selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante: Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La fréquence des effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée car ils proviennent de déclarations spontanées. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'"indéterminée". Effets indésirables rapportés chez les patients traités par l'alirocumab dans les études contrôlées et lors de l'utilisation après commercialisatio : Affections du système immunitair : Rare: hypersensibilité, vascularite d'hypersensibilité. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: symptômes des voies aériennes supérieures*. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: prurit. Rare: urticaire, eczéma nummulaire. Fréquence indéterminée: syndrome pseudo-grippal. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: réactions au site d'injection** - * incluant principalement douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements. ** incluant érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité. Description de certains effets indésirables: Réactions locales au site d'injection: Des réactions locales au site d'injection, notamment érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité ont été rapportées chez 6,1 % des patients traités par l'alirocumab versus 4,1% dans le groupe contrôle (recevant des injections de placebo). La plupart des réactions au site d'injection étaient transitoires et de faible intensité. Les taux d'arrêt de traitement dû à des réactions locales au site d'injection étaient comparables entre les deux groupes (0,2% dans le groupe alirocumab versus 0,3% dans le groupe contrôle). Dans l'étude de morbimortalité cardiovasculaire (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions au site d'injection sont aussi survenues plus fréquemment chez les patients traités par alirocumab que chez les patients traités par placebo (3,8% sous alirocumab versus 2,1% sous placebo). Réactions allergiques générales: Des réactions allergiques générales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe alirocumab (8,1 % des patients) que dans le groupe contrôle (7,0% des patients) principalement en raison d'une différence dans l'incidence du prurit. Les cas de prurit observés étaient généralement légers et transitoires. De plus, des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, l'eczéma nummulaire, l'urticaire et la vascularite d'hypersensibilité ont été rapportées dans les études cliniques contrôlées. (Voir rubrique 4.4). Dans l'étude de morbimortalité cardiovasculaire (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions allergiques générales étaient similaires chez les patients traités par alirocumab et chez les patients traités par placebo (7,9% sous alirocumab, 7,8% sous placebo). Aucune différence n'a été observée dans l'incidence du prurit. Populations particulières: Personnes âgées: Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées dans ce groupe d'âge. Dans les études contrôlées de phase 3 portant sur l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte, 1 158 patients (34,7%) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 65 ans, et 241 patients (7,2%) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 75 ans. Dans l'étude contrôlée de morbimortalité cardiovasculaire, 2 505 patients (26,5%) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 65 ans, et 493 patients (5,2%) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence significative quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation de l'âge. Étude du schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 4 semaines: Le profil de tolérance chez les patients traités avec 300 mg toutes les 4 semaines (mensuellement) était similaire au profil de tolérance décrit dans le programme d'études cliniques utilisant un schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 2 semaines, excepté pour un taux plus élevé de réactions locales au site d'injection. Les réactions locales au site d'injection ont été rapportées chez 16,6% des patients du groupe recevant alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines et 7,9% dans le groupe contrôle. Les patients du groupe recevant alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines recevaient alternativement des injections de placebo pour ne pas lever l'insu en regard de la fréquence des injections. En dehors des réactions locales au site d'injection (ISRs) survenant après injection de placebo, la fréquance des ISRs était de 11.8%. Le taux de sortie d'étude suite aux réactions au site d'injection a été de 0,7% dans le groupe 300 mg toutes les 4 semaines versus 0% dans le groupe contrôle. Valeurs de LDL-C < 0,25 g/L (0,65 mmol/L): Dans l'ensemble des études cliniques les traitements hypolipémiants de fond n'ont pas pu être ajustés du fait du design des études. Le pourcentage de patients ayant atteint des valeurs de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l) dépendait à la fois du taux initial de LDL-C et de la dose d'alirocumab. Dans un pool d'études contrôlées avec une la dose initiale de 75 mg toutes les 2 semaines (Q2S) et augmentée à 150 mg Q2S si le taux de LDL-C du patient n'était pas < 70 mg/dl ou < 100 mg/dl (1,81 mmol/l ou 2,59 mmol/l): 29,3% des patients dont le taux initial de LDL-C était < 100 mg/dl et 5,0% des patients dont le taux initial de LDL-C était ≥ 100 mg/dl, traités par alirocumab ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l). Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES la dose initiale d'alirocumab était de 75 mg Q2S et était augmentée à 150 mg Q2S si le taux de LDL-C du patient n'était pas < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) : 54,8% des patients dont le taux initial de LDL-C était < 100 mg/dl et 24,2% des patients dont le taux initial de LDL-C était ≥ 100 mg/dl, traités par alirocumab ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l). Bien qu'aucune conséquence défavorable de très faibles taux de LDL-C n'ait été identifiée dans le cadre des essais avec l'alirocumab, les effets à long terme de taux très bas de LDL-C sont inconnus.Dans des études de génétique publiées, ainsi que dans des essais cliniques et observationnels avec des traitements hypolipidémiants, une augmentation du risque de diabète de novo a été associée à des taux faibles de LDL-C. Immunogénicit /Anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibodies (ADA)): Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, 5,5% des patients traités par alirocumab 75 mg et/ou 150 mg toutes les 2 semaines (Q2S) ont eu des anticorps anti-médicament (ADA) detectés après le début du traitement versus 1,6 % des patients traités par placebo, la plupart étaient transitoires. Des réponses ADA persistantes ont été observées chez 0,7% des patients traités par alirocumab et chez 0,4% des patients traités par placebo. Des anticorps neutralisants (AcN) ont été observées chez 0,5% des patients traités par alirocumab et chez < 0, % des patients traités par placebo. Les réponses ADA, y compris les anticorps neutralisants, avaient un titre faible et n'ont pas semblé avoir un impact cliniquement significatif sur l'efficacité ou la sécurité de l'alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection chez les patients ayant présenté des ADA sous traitement, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d' ADA (7,5% versus 3,6%). Les conséquences à long terme de la poursuite du traitement par alirocumab en présence d'ADA sont inconnues. Dans un groupe de dix essais contrôlés versus placebo et versus substance active dans lesquels les patients étaient traités par alirocumab 75 mg et/ou 150 mg Q2S, ainsi que dans une étude clinique distincte dans laquelle les patients étaient traités par alirocumab 75 mg Q2S ou 300 mg toutes les 4 semaines (incluant certains patients dont la dose a été ajustée à 150 mg Q2S), l'incidence de détection d'ADA et d'AcN était similaires aux résultats de l'essai ODYSSEY OUTCOMES décrit ci-dessus. Les données d'immunogénicité sont fortement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du test visant à objectiver la présence d'anticorps anti-alirocumab. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUROSTATION II - place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: 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 **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** sanofi-aventis groupe - 54 rue La Boétie - F – 75008 Paris – France **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/15/1031/001-002-003-007-008-009. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION**: 23 septembre 2015 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 11/03/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

SANOFI

Sanofi and Regeneron are collaborating in a global development program and commercialisation for PRALUENT®.

SABE.ALI.20.01.0020

*Congrès annuel 100% virtuel de la Société Francophone du Diabète*

# Diabète de type 1: objectif guérison

Dominique-Jean Bouilliez, d'après l'exposé* de Chantal Mathieu (Endocrinologie, KU Leuven)

**Le diabète de type 1, maladie autoimmune caractérisée par la destruction des cellules B des îlots pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline, n'a pas encore livré tous ses secrets en termes d'étiologie. Mais il est communément admis qu'au-delà d'une prédisposition génétique, interviennent également des facteurs environnementaux encore à préciser. La cellule bêta est au centre de la recherche actuellement, avec pour objectif final la guérison du diabète de type 1. Le point avec le Pr Chantal Mathieu (endocrinologie, KU Leuven) dans le cadre de la séance plénière du congrès virtuel de la Société francophone du Diabète (septembre 2020).**

Le diabète de type 1 est une maladie difficile à appréhender sur le plan thérapeutique car elle ne se manifeste qu'après plusieurs mois d'évolution et d'épuisement des cellules bêta. Cette difficulté se double d'exigences de sûreté drastique pour la recherche car il atteint majoritairement les enfants et les adolescents. Enfin, les modèles animaux développés sont loin d'être parfaits tandis que le pancréas est un organe difficile à visualiser et donc à étudier dans la mesure où seules les cellules bêta sont concernées et que ces cellules ne sont pas facilement accessibles au sein du pancréas. Il faut donc des biomarqueurs pour accéder à ces cellules, biomarqueurs qui sont loin d'être parfaits.

«*Malgré ces difficultés, les études déjà réalisées, notamment sur le modèle animal de la souris NOD, ont permis de conclure que le système immunitaire joue un rôle central dans cette pathologie*», rappelle le Pr Chantal Mathieu. Donner un immunosuppresseur ou effectuer une greffe permet en effet sur ce modèle de prévenir ou d'arrêter le processus. Ce bénéfice a pu être «répliqué» chez l'homme, comme en témoigne une étude brésilienne qui a permis, après irradiation totale et greffe de moelle autologue en cas de diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué de récupérer une masse sensible de cellules bêta (1). Mais cette réserve nouvelle s'est malheureusement rapidement épuisée.

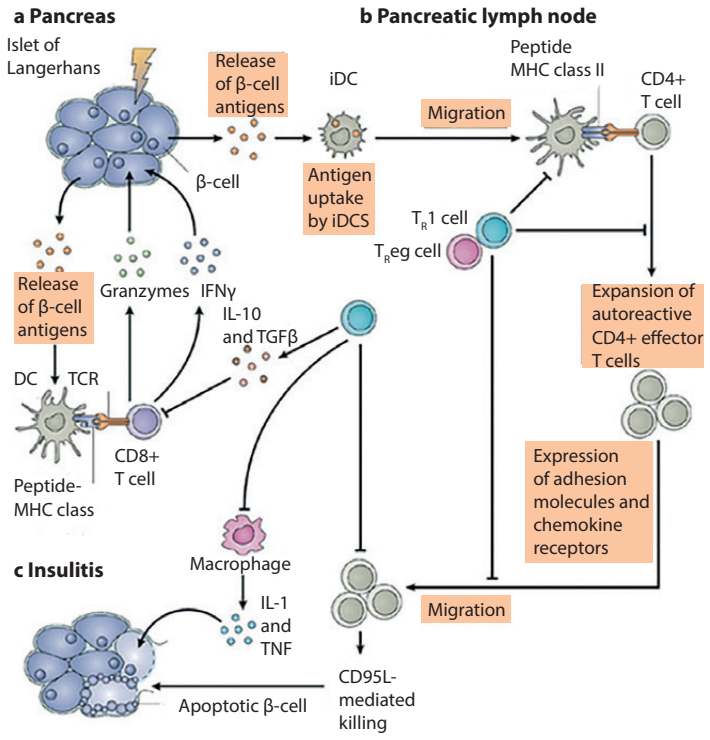
## *Un processus d'autodestruction initié par la cellule bêta*

Les cellules bêta semblent jouer un rôle dans la pathophysiologie de leur destruction et posséder en leur sein des anomalies qui les rendent plus vulnérables à certains agents, comme le laisse supposer le faible volume pancréatique que l'on observe chez les parents d'un diabétique de type 1 et chez le diabétique de type 1. Pour que la maladie se déclenche, les cellules bêta libèrent après stimulation des antigènes qui seront absorbés par des cellules présentatrices d'antigène (macrophages, cellules dendritiques). Celles-ci exprimeront des protéines co-stimulatrices vers des cellules CD4 et sécréteront des chimiokines qui attireront d'autres cellules immunitaires sur le site de l'inflammation. Après prolifération de ces CD4, se produira un déséquilibre entre les cellules CD4 effectrices et régulatrices. Ces cellules T vont également attirer des cellules B qui produiront des auto-anticorps dirigés contre les peptides provenant de la cellule bêta et qui seront les biomarqueurs (et non la cause primitive!) de la maladie (2).

Le déséquilibre CD4 effectrices et régulatrices activera aussi la présence de CD8 et de macrophages qui contribueront à la destruction des cellules bêta en sécrétant des protéines inflammatoires (**Figure 1**) (2, 3). Il apparaît clairement aujourd'hui que, si ce cercle vicieux peut être présent chez tous à un moment ou l'autre, il ne sera répétitif et délétère que chez les personnes dont les cellules bêta sont prédisposées et dont le système immunitaire permettra l'auto-immunité. Ce sont les gènes MHC qui sont les plus importants dans ce contexte, mais ils ne sont pas les seuls (4).

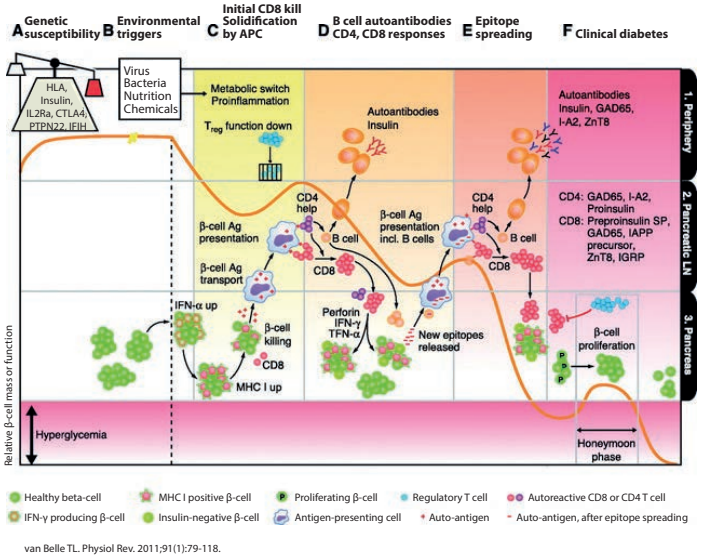
V2926F

**Figure 1:**
*Boucle de destruction des cellules bêta (2).*




Roncarolo MG. Nat Rev Immunol. 2007;7(8):585-98.

**Figure 2:**
*Évolution de la masse des cellules bêta au fil de l'évolution du diabète de type 1.*




van Belle TL. Physiol Rev. 2011;91(1):79-118.

## *Une maladie hétérogène dans son évolution*

L'incidence du diabète de type 1 a augmenté au cours des dernières années, surtout chez l'enfant en dessous de 5 ans, ce que les experts attribuent notamment à la présence de plus en plus importante d'agents déclencheurs: nutritionnels, toxiques, infectieux (virus), ou modifiant le microbiome.

Depuis la publication d'Eisenbarth en 1986 (5) qui évoquait 4 phases passant par une prédisposition génétique, puis celle de déclencheurs avant de passer à la phase préclinique puis clinique, on sait que la réalité du développement de la maladie est plus complexe. On sait ainsi que les patients qui développent un diabète de type 1 ont une population de cellules bêta inférieure à la normale dès le départ (**Figure 2**) (6). Ensuite, après l'intervention d'agents déclencheurs, la perte de masse des cellules bêta n'est pas rectiligne mais correspond plutôt à une succession de périodes de destruction et de régénération. Ceci explique que l'on puisse diagnostiquer chez certains un diabète de type 1 très tôt dans la vie (dès l'âge d'un an) et très tardivement (après 40 ans par exemple) chez d'autres.

C'est aussi dans ce sens qu'on a pu constater qu'une modulation immunitaire à court terme peut arrêter temporairement la perte de cellules bêta fonctionnelles. Cela a été le cas avec l'abatacept, qui vise le CTLA4 (7) ou le rituximab, un anti-CD20 (8).

Les interventions les plus efficaces sur la souris NOD l'ont été avec les globulines anti-thymocytes (ATG) ou les anti-CD3 (teplizumab, otelixizumab). Elles le sont aussi chez l'homme, mais avec un effet transitoire. En visant les cellules T avec de faibles doses d'ATG, on détruit les cellules CD4 et CD8, ce qui se traduit par un

ralentissement net de la perte de cellules bêta chez l'homme (9) avec un effet clinique patent, notamment sur le taux d'HbA1c. Mais ce bénéfice est obtenu au prix des effets secondaires classiques lorsqu'on réduit les taux de lymphocytes: fièvre, douleur… (10).

Lorsque l'on vise de manière plus sélective les cellules T portant le marqueur CD3, on constate le même effet temporaire (11). Ce même produit a été testé en prévention chez les membres de la famille d'un patient avec diabète de type 1 (donc à risque) et montré qu'on pouvait retarder de deux ans environ le développement d'un diabète de type 1 (12), toujours au prix d'effets secondaires à type de fièvre et de douleurs.

L'hétérogénéité du diabète de type 1 se traduit aussi par son association possible à d'autres maladies auto-immunes (maladie cœliaque, maladie de Graves, arthrite rhumatoïde, alopécie…), par la présence de divers anticorps, par un taux d'$HbA_{1c}$ très variable (de 6,5% à 10%) voire par la possibilité chez certains de continuer à doser le C-peptide. Plusieurs endotypes ont par ailleurs été décrits chez les patients dont le diabète de type 1 se développe avant l'âge de 12 ans (13), ce qui se traduit aussi par une durée de réponse aux anti-CD3 très variable pouvant aller jusqu'à quelques années tandis que d'autres ne répondent pas (14).

## *Des avancées thérapeutiques en vue?*

Plusieurs essais ont été mis sur pied pour tenter de rétablir la tolérance contre les cellules bêta de manière à assurer un effet de longue durée, sans grands résultats cependant chez l'homme. Sur modèle murin en revanche, il est apparu que ces traitements ont une certaine efficacité lorsqu'ils sont combinés à une modulation du système immunitaire de manière aspécifique, ce que l'équipe du Pr Mathieu a réalisé sur un modèle de souris NOD à l'aide de *Lactococcus lactis* bioingénieré pour délivrer une protéine thérapeutique anti-CD3 avec de la proinsuline et de l'IL-10 avec un certain succès puisqu'une guérison a été constatée dans 59% des cas (15).
Une autre option passe par la combinaison d'agents qui rendent la cellule bêta plus résistante et d'agents modulateurs immunitaires aspécifiques (liraglutide + anti-IL-21 par exemple). Elle apporte également une protection contre le diabète de type 1, mais cette protection n'est également que temporaire (16).

Quels que soient les résultats, on manque encore de biomarqueurs permettant d'analyser complètement cette maladie et prédire les populations susceptibles de bénéficier de ces traitements, ce qui est en cours d'étude à travers le consortium européen Innodia (17). Ce consortium qui rassemble 33 partenaires européens, dont 26 centres académiques, cherche à aboutir à une avancée concrète en matière de prévision, développement, évaluation et prévention du diabète de type 1.

## *En résumé*

Le système immunitaire joue un rôle central dans le diabète de type 1 et une modulation immunitaire à court terme peut arrêter temporairement la perte de cellules bêta fonctionnelles. Cela dit, le diabète de type 1 est aussi une maladie hétérogène qui demande d'équilibrer les effets secondaires des thérapies (combinées) potentiellement intéressantes. Cependant, l'organe cible n'est pas facile à atteindre et les biomarqueurs ne sont pas optimaux et axés essentiellement aujourd'hui sur l'analyse du sang périphérique.

* Mathieu C. Prévention/guérison du diabète de type 1: espoir ou illusion?

Références
1. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2007;297(14):1568-76.
2. Roncarolo MG, Battaglia M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. Nat Rev Immunol. 2007;7(8):585-98.
3. Gysemans C, Callewaert H, Overbergh L, Mathieu C. Cytokine signalling in the beta-cell: a dual role for IFN-gamma. Biochem Soc Trans. 2008;36(Pt 3):328-33.
4. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. N Engl J Med. 2009;360(16):1646-54.
5. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 1986;314(21):1360-8.
6. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. Physiol Rev. 2011;91(1):79-118.
7. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;378(9789):412-9.
8. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. N Engl J Med. 2009;361(22):2143-52.
9. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves β-Cell Function and Improves HbA1c in New-Onset Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(9):1917-1925.
10. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA1c, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. Diabetes. 2019;68(6):1267-76.
11. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes.Diabetes. 2005;54(6):1763-9.
12. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes [published correction appears in N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):586]. N Engl J Med. 2019;381(7):603-13.
13. Leete P, Oram RA, McDonald TJ, et al. Studies of insulin and proinsulin in pancreas and serum support the existence of aetiopathological endotypes of type 1 diabetes associated with age at diagnosis.Diabetologia. 2020;63(6):1258-67.
14. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, et al. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. Diabetologia. 2019;62(4):655-64.
15. Takiishi T, Korf H, Van Belle TL, et al. Reversal of autoimmune diabetes by restoration of antigen-specific tolerance using genetically modified Lactococcus lactis in mice. J Clin Invest. 2012;122(5):1717-25.
16. Mathieu C, von Herrath M, Brain S, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin (IL)-21 in combination with liraglutide in adults recently diagnosed with type 1 diabetes. EASD 2020. Abstract#48.
17. https://www.innodia.eu/fr/about-innodia/

**Prix public**

| | |
|---|---|
| 5 mg x 28 tabs | 46.12 € |
| 5 mg x 98 tabs | 142.12 € |
| 15 mg x 28 tabs | 46.12 € |
| 15 mg x 98 tabs | 142.12 € |

# DIABÈTE DE TYPE 2

## LE NOUVEAU-VENU DANS LA CLASSE DES GLIFLOZINES

Steglatro® (ertugliflozin)

**Pour vos patients non contrôlés sous metformine et DPP-4i[1].**

Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Steglatro® 5 mg, comprimés pelliculés. Steglatro® 15 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 5 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide Lpyroglutamique). Excipient(s) à effet notoire. Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 15 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide Lpyroglutamique). Excipient(s) à effet notoire. Chaque comprimé contient 85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 9,0 x 9,4 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Steglatro est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ; en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète. (Pour les résultats des études se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémie, voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant. Lorsque l'ertugliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). Chez les patients présentant une déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertugliflozine (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de Steglatro le même jour. *Populations particulières* ***Insuffisance rénale*** Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débuter le traitement par Steglatro et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4). L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min (voir rubrique 4.4). Le traitement par Steglatro doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m² ou si la ClCr reste de façon persistante < 45 mL/min. Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse, en raison du manque d'efficacité attendu chez ces patients. ***Insuffisance hépatique*** Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertugliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2). ***Sujets âgés (≥ 65 ans)*** Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est recommandée en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'expérience avec Steglatro chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée. ***Population pédiatrique*** La tolérance et l'efficacité de l'ertugliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** ***Résumé du profil de sécurité*** *Ensemble des essais contrôlés versus placebo évaluant Steglatro 5 mg et 15 mg* L'évaluation de la tolérance a été principalement réalisée à partir d'un ensemble de trois essais de 26 semaines contrôlés versus placebo. L'ertugliflozine a été utilisée en monothérapie dans l'un des essais et en rajout dans les deux autres (voir rubrique 5.1). Ces données reflètent l'exposition de 1 029 patients à l'ertugliflozine sur une durée moyenne d'approximativement 25 semaines. Les patients ont reçu l'ertugliflozine 5 mg (N = 519) ou 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515) une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre du programme clinique étaient les mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas. Voir le paragraphe « Description de certains effets indésirables » pour les fréquences de survenue et se reporter à la rubrique 4.4. ***Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau*** Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). 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). *Tableau 1: Effets indésirables* Classe de système d'organes / Fréquence / Effet indésirable Infections et infestations : très fréquent : mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme*,†; fréquent : Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme*,†; fréquence indéterminée : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)*. Troubles du métabolisme et de la nutrition : fréquent : hypoglycémie*,† ; rare : acidocétose diabétique*,† . Affections vasculaires : fréquent : déplétion volémique*,‡. Affections du rein et des voies urinaires : fréquent : augmentation des mictions‡ ; peu fréquent : dysurie, augmentation de la créatininémie / diminution du taux de filtration glomérulaire†. Affections des organes de reproduction et du sein : fréquent : prurit vulvovaginal . Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fréquent : soif§. Investigations : fréquent : lipides sériques modifiés¶, hémoglobine augmentée**, urée sanguine augmentée¶¶. * Voir rubrique 4.4. † Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations. ‡ Incluant : pollakiurie, impériosité mictionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie. § Incluant : soif et polydipsie. ¶ Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement : LDL-C 5,8% et 8,4% versus 3,2% ; cholestérol total 2,8% et 5,7% versus 1,1% ; toutefois, elles étaient de 6,2% et 7,6% versus 1,9% pour le HDL-C. Pour les triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement de -3,9% et 1,7% versus 4,5%. ** La proportion de sujets ayant au moins une augmentation de l'hémoglobine > 2,0 g/dL était plus élevée dans les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%, respectivement) par rapport au groupe placebo (0,6%). ¶¶ La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine ≥ 50% et une valeur > LSN (limite supérieure à la normale) était numériquement plus élevée dans le groupe ertugliflozine 5 mg et plus élevée dans le groupe 15 mg (7,9% et 9,8%, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1%). ***Description de certains effets indésirables*** Déplétion volémique L'ertugliflozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et entraîner des effets indésirables liés à la déplétion volémique. Dans l'ensemble des études contrôlées versus placebo, l'incidence de survenue des événements indésirables liés à une déplétion volémique (déshydratation, étourdissements posturaux, pré-syncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) était faible (< 2%) et n'était pas particulièrement différente entre les groupes ertugliflozine et placebo. Dans les analyses en sous-groupe de l'ensemble plus vaste des études de Phase 3, l'incidence de survenue des déplétions volémiques était plus élevée chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients sous diurétiques du groupe ertugliflozine que dans le groupe comparateur (voir rubriques 4.2 et 4.4). Chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², l'incidence était de 5,1%, 2,6% et 0,5% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le comparateur ; chez les patients ayant un DFGe entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m², elle était respectivement de 6,4%, 3,7% et 0%. Hypoglycémie Dans le groupe des études contrôlées versus placebo, l'incidence des hypoglycémies documentées a été augmentée pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg (5,0% et 4,5%) par rapport au placebo (2,9%). Dans cette population, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 0,4% dans chaque groupe. Lorsque l'ertugliflozine était utilisée en monothérapie, l'incidence des événements hypoglycémiques dans les groupes recevant l'ertugliflozine était de 2,6% dans les deux groupes et de 0,7% dans le groupe placebo. En ajout à la metformine, l'incidence des événements hypoglycémiques était de 7,2% dans le groupe ertugliflozine 5 mg, de 7,8% dans le groupe ertugliflozine 15 mg et de 4,3% dans le groupe placebo. Lorsque l'ertugliflozine était rajoutée à la metformine et comparée à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des hypoglycémies était plus élevée avec le sulfamide hypoglycémiant (27%) qu'avec l'ertugliflozine (5,6% et 8,2% pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg, respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée recevant de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant ou du méglitinide en traitement de fond, les taux d'hypoglycémies documentées étaient de 36%, 27% et 36% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5). Acidocétose diabétique Dans le cadre du programme clinique, une acidocétose a été identifiée chez 3 des 3 409 patients (0,1%) traités par l'ertugliflozine et 0,0% des patients traités par le comparateur (voir rubrique 4.4). Augmentation de la créatinine sérique/Diminution du débit de filtration glomérulaire et événements liés au système rénal Les augmentations du taux moyen de créatinine et les diminutions du DFGe moyen observées en début de traitement chez les patients recevant l'ertugliflozine étaient généralement transitoires en cas de poursuite du traitement. Les patients avec une insuffisance rénale modérée à l'inclusion présentaient des variations moyennes plus importantes sans retour aux valeurs initiales à la semaine 26 ; ces variations étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables liés au système rénal (par ex. lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale fonctionnelle aiguë) peuvent survenir chez les patients traités par l'ertugliflozine, en particulier ceux avec insuffisance rénale modérée, chez qui l'incidence d'évènements indésirables liés au système rénal était respectivement de 2,5%, 1,3% et 0,6% sous ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. Mycoses génitales Dans l'ensemble des trois essais cliniques contrôlés versus placebo, les mycoses génitales de la femme (par ex. candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvo-vaginale, mycose vulvo-vaginale, vulvo-vaginite) sont survenues chez respectivement 9,1%, 12% et 3,0% des patientes traitées par ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. Chez la femme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez respectivement 0,6% et 0% des femmes traitées par ertugliflozine et placebo (voir rubrique 4.4). Dans le même ensemble, les mycoses génitales chez l'homme (par ex. balanite à Candida, balanoposthite, infection génitale, infection fongique génitale) étaient de 3,7%, 4,2%, et 0,4% respectivement chez les patients traités par l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo. Les mycoses génitales de l'homme étaient plus fréquentes chez les individus non circoncis. Chez l'homme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez 0,2% et 0% des hommes traités par l'ertugliflozine et le placebo, respectivement. Dans de rares cas, un phimosis a été rapporté et une circoncision a parfois été effectuée (voir rubrique 4.4). ***Déclaration des effets indésirables suspectés*** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be, **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny. L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Pays-Bas **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/001, EU/1/18/1267/002, EU/1/18/1267/003, EU/1/18/1267/004, EU/1/18/1267/005, EU/1/18/1267/006, EU/1/18/1267/013. Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/007, EU/1/18/1267/008, EU/1/18/1267/009, EU/1/18/1267/010, EU/1/18/1267/011, EU/1/18/1267/012, EU/1/18/1267/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 mars 2018 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2020. 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.

MSD
INVENTING FOR LIFE

MSD Belgium SRL
Clos du Lynx 5 - 1200 Bruxelles

DDP-4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, $HbA_{1c}$: hémoglobine glyquée. 1. Buse et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020 Feb; 43(2): 487-493. BE-STE-00034 - Date of last revision : 09/2020

*Congrès annuel 100% virtuel de la Société Francophone du Diabète*

# Le diabète de type 2 et ses dogmes: changements en vue?

D'après l'exposé de Marc Prentki*, par Jean-Yves Hindlet
* *Montreal Diabetes Research center*

**Différentes études cliniques ont apporté des résultats surprenants, qu'ils soient positifs (iSGLT2, aGLP1) ou négatifs (ACCORD…). Ces résultats, auxquels on ne s'attendait pas, impliquent que notre vision du diabète de type 2 (DT2) associé à l'obésité est incertaine et que certains dogmes qui alimentent tant la recherche que le développement des médicaments et la prise en charge des patients devraient être remis en cause. Le Pr Marc Prentki nous livre une autre vision du diabète de type 2 du patient obèse. Attention, ça secoue…**

## *Un exemple type, en guise d'introduction*

Partons de la situation le plus généralement répandue. La plupart des gens sont minces durant l'enfance et l'adolescence. Plus tard, dans la vie paradoxalement appelée «active», des habitudes sédentaires s'installent. On prend du poids. La glycémie augmente légèrement, puis se stabilise pendant plusieurs années en dépit d'une hygiène de vie «toxique». Bien plus tard, on observe souvent une élévation forte et assez brutale de la glycémie.

L'élévation légère, mais soutenue dans le temps de la glycémie pose questions. Doit-on la considérer comme un mécanisme de défense ou est-elle délétère? Doit-on revenir à une glycémie normale et comment le faire? Le choix de la médication importe-t-il? De même, la dysfonction ß et l'insulinorésistance doivent-elles être considérées comme des offenses ou des défenses?

## *Le vue prévalente sur l'histoire naturelle du DT2 associé à l'obésité, l'insulinorésistance et la balance énergétique positive*

Dans le modèle étiologique classique du DT2, les personnes génétiquement prédisposées, sédentaires et ayant accès à une nourriture trop abondante prennent du poids. Toujours sous l'effet de prédisposition génétique, ces personnes développent une insulinorésistance (IR), laquelle se traduit par une élévation modérée de la glycémie. Chez les personnes prédisposées, à force de vouloir compenser la résistance à l'insuline, les cellules ß finiront par s'épuiser et entrer en décompensation. Ces personnes ont besoin d'insuline, mais s'avèrent incapables d'en produire en suffisance.

D'après Marc Prentki, bien que standard, ce modèle ne vaudrait que pour quelques personnes. Dans le modèle alternatif qu'il propose, chez les personnes (épi)génétiquement prédisposées et confrontées à un environnement obésogène, les cellules ß sont hyperréactives et produisent un excès d'insuline. Celui-ci entraîne une série de conséquences délétères, telles que la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, l'épuisement des cellules ß, l'inflammation systémique, l'intolérance au glucose, l'adiposité viscérale…, lesquelles finissent par se traduire, selon les personnes, en DT2, maladies cardiovasculaires, maladie du foie gras (NAFLD/NASH) et syndrome des ovaires polykystiques (PCOS) (1).

**Dans le modèle alternatif, l'insulinorésistance n'est pas en amont de la maladie (DT2), mais est là pour protéger l'organisme du nutristress (glucolipotoxicité).**

Il est important de noter que, dans ce nouveau cadre conceptuel, l'insulinorésistance, bien qu'elle soit toujours un biomarqueur et un état de mauvaise santé métabolique, n'est

V2930F

pas considérée comme nuisible, mais comme une réponse adaptative protectrice des tissus essentiels, y compris le myocarde, contre le stress métabolique induit par l'insuline.

## *Les dogmes actuels du DT2*

1) L'insulinorésistance (IR) est une mauvaise chose: elle épuise les cellules ß et conduit à leur défaillance et au DT2.
2) La déficience relative en insuline ainsi qu'une sécrétion d'insuline induite par le glucose (GSIS) diminuée sont les événements primordiaux (causaux).
3) L'hyperglycémie est «mauvaise» pour l'organisme.
4) Afin de prévenir les complications, il est nécessaire de maintenir la glycémie à des valeurs aussi proches que possible de la normale.
5) L'hyperglycémie est à l'origine des événements cardiovasculaires.
6) Lorsque le diabète est installé, il est irréversible.

Ces affirmations sont-elles bien vraies? Marc Prentki et d'autres voient les choses autrement…

Actuellement, le diabète est considéré comme excessivement délétère et on cherche à atteindre l'euglycémie afin d'éviter les complications à long terme de la maladie. Pour cela, on se bat simultanément sur tous les fronts, c.-à-d. stimuler la croissance des cellules ß et leur sécrétion tout en diminuant l'IR. Les résultats obtenus s'avèrent régulièrement décevants. On observe au contraire le développement d'une autre forme de diabète – que l'on pourrait qualifier de type 1,5 – et de complications CV (rappelez-vous les résultats de l'étude ACCORD, voir plus loin).

## *Une autre vision des rôles de l'IR et de la dysfonction ß dans le DT2 associé à l'obésité*

### a) L'IR au niveau du muscle et du tissu adipeux (TA) peut-elle être une bonne chose?

Si le cœur et le muscle squelettique restent IR, ils captent de moindres quantités de glucose et échappent ainsi à la glucolipotoxicité, tandis que le glucose circulant en excès peut être capté par le TA. Ainsi, l'IR du muscle et du TA apparaît comme un mécanisme de défense, signe certes l'existence d'un mauvais état métabolique – un peu à l'instar de l'inflammation dans bien des maladies –, mais ne serait pas la cause du DT2 comme on le pense depuis 40 ans.

En 1998, pour déterminer la contribution de la résistance musculaire à l'insuline au phénotype métabolique du diabète, une équipe avait développé un modèle de souris knock-out du récepteur à l'insuline spécifique aux muscles. Les chercheurs ont observé (2) que ces souris présentaient une masse graisseuse, des triglycérides sériques et des acides gras libres élevés, mais leur glycémie, leur insuline sérique et leur tolérance au glucose restaient (étonnement) normales. Ainsi, la résistance à l'insuline dans les muscles contribue à l'altération du métabolisme lipidique associée au diabète de type 2, mais les tissus autres que les muscles semblent plus impliqués dans l'élimination du glucose régulé par l'insuline qu'on ne le pensait.

Ces résultats furent un choc pour l'équipe, qui développa par la suite un modèle de souris knock-out du récepteur à l'insuline spécifique au tissu adipeux (3). Ces souris présentaient une faible masse graisseuse, une perte de la relation normale entre la leptine plasmatique et le poids corporel, et étaient protégées contre l'obésité liée à l'âge et induite par des lésions hypothalamiques, ainsi que contre l'intolérance au glucose liée à l'obésité.
Selon Marc Prentki, ces travaux ont clairement remis en cause le dogme de l'IR.

### b) Une hyperglycémie légère pourrait-elle être favorable? (Idée iconoclaste s'il en est!)

La question que l'on peut se poser est: quel est le pire entre un excès de glucose extracellulaire (sang, urines) et un excès de glucose intracellulaire? Il y a une certaine logique à répondre dans le sang. Dans le sang, il peut être éliminé par les urines. Or, l'insuline transfère cet excès vers le comportement intracellulaire, au contraire des inhibiteurs du SGLT2 qui l'évacuent par les urines.
Une étude de preuve de concept a été montée afin d'étudier les effets amplificateurs de la suppression de la sécrétion d'insuline par le diazoxide (DZX) sur la perte de poids induite par le mode de vie chez les hommes non diabétiques, hyperinsulinémiques et obèses. Elle a montré qu'à 12 mois, le traitement par DZX était associé à des réductions majeures de la masse grasse (-15,7kg), de la TA (-7,5%), du LDL-C (-18%) et des triglycérides (-43%), l'inconvénient étant une élévation modérée de la glycémie à jeun (+0,5mM). On voit donc qu'éviter le transfert intracellulaire du glucose a des avantages considérables et un prix modeste.

### c) Le dysfonctionnement de la cellule ß peut-il jouer un rôle positif dans le diabète récent? Est-il une adaptation au stress métabolique? (Autrement dit, le situation ne serait-elle pas pire en son absence?)

L'insuline a pour effet de diminuer l'oxydation lipidique à l'intérieur même des

cellules. Cela a pour effet de stimuler la production d'insuline (feed-back +).
En cas de DT2, l'oxydation lipidique est accrue, ce qui entraîne une réduction de la sécrétion d'insuline induite par le glucose (GSIS). En même temps, on observe une détoxification (oxydation) plus importante de ces lipides qui font suffoquer les cellules ß. Mais, au total, le bilan est-il positif ou négatif? Un tissu ne peut pas tout faire à la fois. Dans une situation biologique donnée, il doit faire un choix entre sécréter, proliférer et détoxifier. Ainsi, pour survivre, le tissu ß doit détoxifier lorsqu'il est exposé à de très grandes quantités de glucose, mais s'il détoxifie, il doit réduire ses sécrétions. On se retrouve dans une situation où le tissu ß perd certes quelques capacités de signalisation, sécrète moins d'insuline qu'idéalement, mais les cellules ß survivent et préservent un certain stock d'insuline, et ce, au prix d'un diabète léger. En outre, l'hyperglycémie légère et l'hyperinsulinémie stimulent les zones cérébrales qui vont réduire la prise alimentaire et stimuler la thermogenèse.

La logique et la cohérence de ces arguments n'ont, jusqu'à présent, pas été prises en défaut. Ils laissent entendre que les dogmes centraux du DT2 doivent être reconsidérés. Ainsi, l'**IR (muscle, TA), la «dysfonction» de la cellule ß et le DT2 léger associé à l'obésité pourraient bien constituer une série d'adaptations permettant la survie d'individus (épi)génétiquement susceptibles dans un environnement (hyper)calorique toxique. De manière globale, Marc Prentki estime que dans le DT2 associé à l'obésité, le problème n'est pas tant l'hyperglycémie (trop de glucose dans le sang) que trop de glucose dans les cellules et les tissus**. La différence peut sembler subtile. Elle a cependant d'énormes implications au niveau du traitement du DT2 (et explique les résultats surprenants de certaines études, voir ci-dessous).

## *Les enseignements de quelques études*

### L'échec d'ACCORD

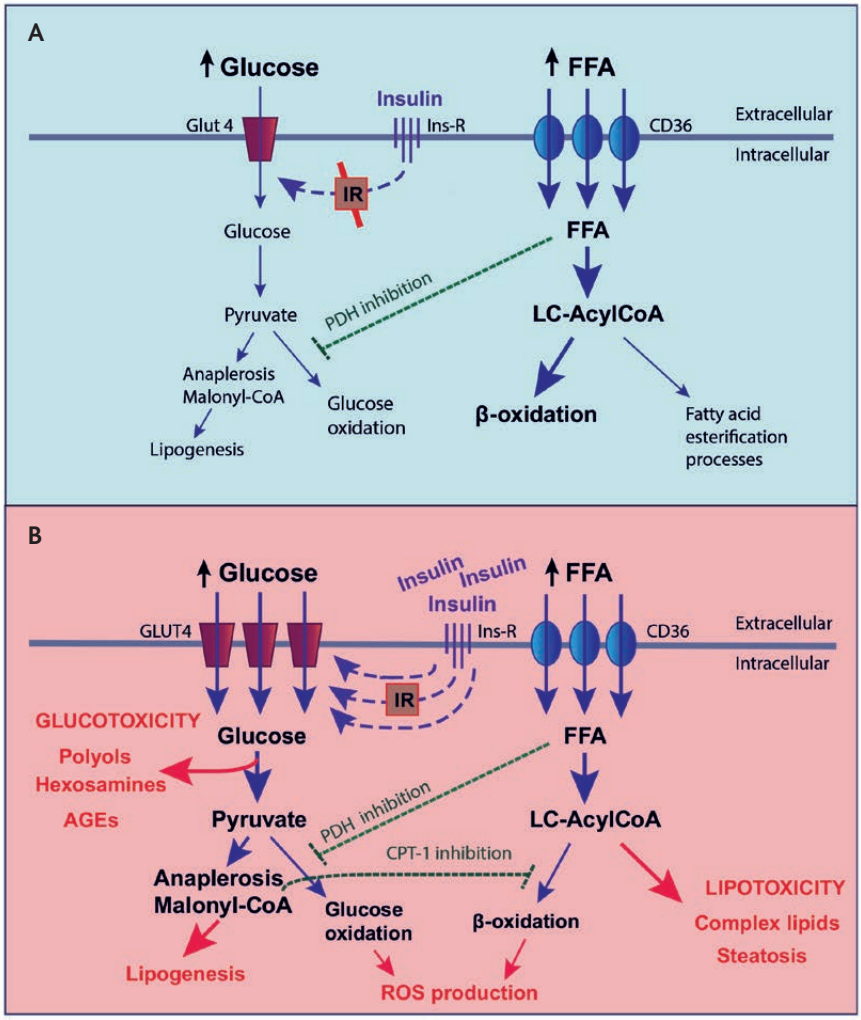
Cette étude visait à savoir si un traitement intensif visant à obtenir des niveaux normaux d'HbA1c permettrait de réduire les événements CV chez les patients atteints de DT2 qui présentaient soit une maladie CV établie, soit des facteurs de risque CV additionnels. Pour cela, ACCORD avait inclus 10.251 patients (DT2 âgé de 10 ans en moyenne). Après un an, les taux d'HbA1c ont été de 6,4 et 7,5%, respectivement, dans les groupes «traitement intensif» et «traitement normal». Prévue pour durer 5 ans, l'étude a été précocement interrompue (après 3,5 ans), en raison d'un excès de décès dans le groupe «intensif» (5,0, vs 4,0%, HR: 1,22, p = 0,04). Les causes de cette mortalité inattendue (mortalité toute cause: +22%, mortalité CV: +35%) n'étaient pas très claires. Elle a surtout affecté les patients les moins bien contrôlés à l'inclusion (HbA1c>8,5%), tandis que des analyses rétrospectives ont exclu le rôle de l'excès d'hypoglycémies observé dans le groupe «intensif». En tout cas, l'approche intensive reposait sur un important recours à l'insuline (> étude ADVANCE), qui s'est accompagnée d'une prise de poids > 10kg.

Marc Prentki attribue cet excès de mortalité au fait que, **lorsque l'insuline est administrée dans un contexte de balance énergétique positive, elle induit un stress métabolique**. En effet, on sait que les patients DT2 obèses ont des TGL élevées et les métabolisent très bien. D'ailleurs leur entrée cellulaire ne nécessite aucun transporteur, au contraire du glucose, dont l'entrée dans la cellule se fait via GLUT-4, qui est insulinodépendant. Cette oxydation des AG se fait de manière d'autant préférentielle que l'IR réduit l'entrée cellulaire du glucose. Lorsque l'on administre de l'insuline de manière agressive a un patient IR et hyperinsulinique, le glucose et les acides gras pénètrent dans la cellule. Dans ces conditions, les AG sont estérifiés, ce qui a entre autres conséquences la production de ROS, un stress du réticulum, la production de cholestérol et de céramiques toxiques... En outre, il a été montré que l'initiation d'une insulinothérapie chez des patients atteints de DT2 est suivie d'une augmentation aiguë de la concentration des lipides intramyocardiques et de la masse myocardique (hypertrophie) (6) (**Figure 1**).

### VADT, DIGAMI 2, BARI 2 et ORIGIN

Seule ACCORD avait abouti à des résultats significativement négatifs. On peut néanmoins tirer des enseignements d'autres études. Ainsi, dans VADT, où les patients ont également été intensivement traités par insuline (et ont pris pas mal de poids), on a observé des excès de mortalité CV (+32%) et toute cause (+7%), mais non significatifs en raison de la faiblesse des effectifs, selon toute vraisemblance (1.794, vs 10.251 dans ACCORD). Pareil, dans DIGAMI 2 (n = 780), un excès (NS) de décès toute cause a été enregistré (+ 26%; patients moins obèses, mais traitement intensif par insuline avec importante prise de poids). L'étude ORIGIN (n = 12.537) est régulièrement citée pour justifier l'administration d'insuline au patients DT2. L'administration d'insuline y a été apparemment neutre sur le plan de la mortalité. La population recrutée n'était cependant que faiblement malade (diabète récent, taux d'HbA1c relativement faible). BARI D2 avait aussi livré des résultats neutres, sauf chez les patients plus âgés (>75 ans), où la mortalité toute cause a quasiment été doublée (HR: 1,89) et la mortalité CV significativement augmentée (16 vs 11%, p = 0,04) sous traitement par insuline.

***Figure 1:***
*Modèle illustrant la base moléculaire du stress métabolique induit par l'insuline chez les patients obèses résistants à l'insuline et souffrant d'un DT2 mal contrôlé.*




D'après (12).

Au total, **l'insuline est un produit merveilleux, qui a positivement bouleversé la vie de millions de patients DT. Son administration apparaît cependant délétère chez les patients obèses, hyperinsulinémiques et IR.**

## EMPA-REG Outcome

L'étude EMPA-REG OUTCOME (8) a étudié les effets cardiovasculaires de l'empagliflozine, un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) chez des patients DT2 avec des antécédents CV. L'essai a mis en évidence, après un suivi médian de 3,1 années, une réduction du critère composite principal cardiovasculaire (HR = 0,86; IC 95% 0,74-0,99; P = 0,04), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-35%), de la mortalité cardiovasculaire (-38%) et de la mortalité toute cause (-32%, chaque fois p < 0,001). La réduction de mortalité apparaît précocement (< 6 mois) et concerne tous les sous-groupes. Il s'agit de la première étude ayant démontré une réduction de mortalité par l'administration d'un agent antidiabétique. Le choc.

## LEADER

Quelques mois plus tard, c'était au tour de l'étude LEADER (9), d'attribuer à un agent antidiabétique – ici le liraglutide, un agoniste des récepteurs du GLP1 – des réductions significatives de la mortalité totale (-15%) et de la mortalité CV(-22%) chez des patients DT2 à haut risque CV (3,8 ans de suivi).

L'insuline comme les thiazolidinediones amènent le glucose du sang dans les tissus (ce qui est bon dans certains cas, mais mauvais dans d'autres, ainsi que nous l'avons vu). Au contraire, les iSGLT2 agissent en tant que «dérivatifs». À glycémie constante, ils amènent vers les urines un kg de glucose tous les 12 jours et l'excès calorique correspondant (4.000kcal). Autant de glucose qui n'ira pas stresser métaboliquement les tissus. Les aGLP1, quant à eux, diminuent l'appétit et ralentissent la vidange gastrique, avec, à la clé, une perte de poids (2,3kg dans LEADER) et donc moins de lipides et de glucides dans les tissus. Ainsi, les bénéfices en termes de mortalité se retrouvent avec les molécules qui réduisent le stress métabolique.

## *Le diabète, une maladie irréversible, vraiment?*

La rémission du diabète de type 2 est possible. Selon Roy Taylor (10), elle nécessite une diminution de la teneur lipidique du foie et du pancréas, et dépend de la capacité de récupération des cellules ß. Fondamentalement, ce dogme de l'irréversibilité a été mis à mal par de nombreux résultats obtenus avec la chirurgie bariatrique et l'importante perte de poids qu'elle induit. Il semblerait toutefois qu'au-delà de 10 ans de DT, les dommages cellulaires soient tels qu'ils deviennent irrémédiables.

## *En résumé, deux approches thérapeutiques opposées*

Les tissus sensibles à l'insuline, tels que le cœur, les muscles squelettiques, le tissu adipeux et le foie, sont capables de se protéger des dommages induits par les nutriments en développant une IR. D'autres tissus, tels que les nerfs, les yeux, les reins et le système

vasculaire, sont moins protégés par l'IR.
Le clinicien a le choix entre 1) traiter l'hyperglycémie avec suffisamment d'insuline pour neutraliser l'IR et réduire la toxicité des nutriments dans les tissus présentant un risque à long terme de complications microvasculaires, mais avec le risque d'augmenter le stress métabolique induit par l'insuline dans les tissus insulinosensibles ou 2) utiliser des approches alternatives de décharge en nutriments pour abaisser le glucose au profit de tous les tissus (**Figure 2**).
Les sulfonylurées pourraient avoir des effets similaires à ceux de l'insuline à forte dose, car elles augmentent les niveaux d'insuline sans effet sur la décharge des nutriments.
À côté de cela, la chirurgie bariatrique, les aGLP-1, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (dans les populations asiatiques) et les iSGLT2 ont des mécanismes bien connus de décharge des nutriments.
La metformine détoxifie probablement les nutriments, car c'est un inhibiteur léger de la fonction mitochondriale, qui activerait l'AMPKinase dans le foie et d'autres tissus.
Les TZD, en favorisant la répartition des nutriments dans les tissus adipeux, peuvent décharger d'autres tissus plus critiques. Les inhibiteurs de la DPP-4 ne semblent pas avoir d'effets de décharge des nutriments.

## *En guise de conclusion, les* take home messages

Notre vision du DT2 associé à l'obésité mériterait d'être reconsidérée. En effet, des arguments solides remettent en cause plusieurs dogmes.

**1) L'insulinorésistance (IR) est une mauvaise chose: elle épuise les cellules ß et conduit à leur défaillance et au DT2.**

L'IR est plutôt une protection des tissus contre les effets délétères de l'obésité et du nutristress. Par contre, elle constitue bien un biomarqueur d'un mauvais état métabolique.

**2) La déficience relative en insuline ainsi qu'une sécrétion d'insuline induite par le glucose (GSIS) diminué sont les événements primordiaux (causaux).**

La dysfonction ß avec GSIS réduite peut au contraire contrer dans une certaine mesure la déplétion des stocks d'insuline et protéger contre la lipotoxicité.

**3) L'hyperglycémie est «mauvaise» pour l'organisme.**

C'est vrai, mais elle peut en même temps s'avérer protectrice, car il vaut mieux du glucose dans le sang que dans les cellules. De plus, l'hyperglycémie diminue l'appétit et stimule la thermogenèse.

**4) Afin de prévenir les complications, il est nécessaire de maintenir la glycémie à des valeurs aussi proches que possible de la normale.**

On commence à se distancier de ce principe et à considérer que le choix de la médication a toute son importance. L'insuline est utile dans bon nombre de situations, mais pas dans toutes: ainsi, son administration est potentiellement délétère chez les patients obèses, avec une insulinorésistance marquée et de l'hyperinsulinémie (et quelle serait la logique de donner de l'insuline à des patients qui en sécrètent déjà trop?)

**5) L'hyperglycémie est à l'origine des événements cardiovasculaires.**

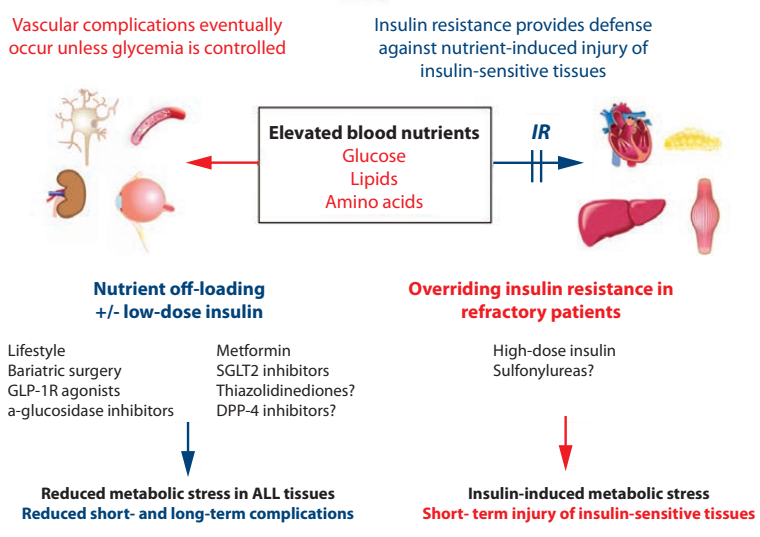
Oui, mais d'autres facteurs peuvent s'avérer (plus) importants, comme l'hyperinsulinémie et l'hyperlipémie.

**6) Lorsque le diabète est installé, il est irréversible.**

La chirurgie bariatrique et l'obtention de pertes de poids considérables montrent que ce concept est assez faux.

Références
1. Nolan CJ, Prentki M. Diabetes & Vascular Disease Research 2019;16:118-27.
2. Brüning JC, et al. Mol Cell 1998;2:559-69.
3. Blüher M, et al. Dev Cell 2002;3:25-38.
4. Loves S, et al. J Clin Endo Metab 2018;103:4014-22.
5. The ACCORD Study Group. New Engl J Med 2008;358:2545-59.
6. Jankovic D, et al. Plos One 2012 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050077
7. Damluji AA, et al. Int J Cardiol 2017;241:35-40.
8. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015:373:2117-28.
9. Marso SP, et al. N Engl J Med 2016;375:311-22.
10. Taylor R, et al. Cell Metabolism 2018;28:547-56.
11. Nolan CJ, Prentki M. Diabetes 2015;64:673-86.
12. Nolan CJ, Prentki M. Diabetes & Vascular Disease Research 2019;16:118-27.

***Figure 2:***
*L'avantage potentiel des approches de décharge des nutriments par rapport à la neutralisation de l'IR pour réduire la glycémie chez les sujets dont le DT2 est mal contrôlé.*




D'après (11).

| MYSIMBA® 8mg/90mg Chlorydate de naltrexone/ chlorydrate de bupropion | PRIX PUBLIC (TVA incluse) Rx et non remboursé |
|---|---|
| 112 comprimés à libération prolongée | 98,18 € |

Pour toute info: info@goodlifepharma.be

# Le combat de votre patient contre l'obésité n'est pas seulement dans son corps...[1]

***Mysimba®*** *agit sur 2 zones du cerveau pour aider les patients à mieux gérer leur envie de manger**

**Mysimba®**

(naltrexone HCL/ bupropion HCL)

8 mg/90 mg • comprimés à libération prolongée

* Les effets neurochimiques exacts de l'association naltrexone/bupropion amenant à la suppression de l'appétit ne sont pas totalement compris.[1]

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Mysimba® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Mysimba® (RMA version 01/2020). Le guide de prescription destiné aux médecins est disponible sur le site Internet de l'AFMPS, sur la page suivante : www.afmps.be → information pour le professionnel → Matériels RMA approuvés.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire Mysimba®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ».

[1] Voir RCP Mysimba®

**GOODLIFE Pharma SA/NV**
Rue François Massart, 27 - 1450 Chastre – Belgium - www.goodlifepharma.be

Mysimba® is a trademark registered to Orexigen Therapeutics, Inc.
© 2020 Orexigen Therapeutics, Inc.

BE004 04/2020-Fr-MYS 0167-001 05/20

▼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 :** Mysimba 8 mg/90 mg, comprimé à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé contient 8 mg de chlorhydrate de naltrexone, équivalant à 7,2 mg de naltrexone, et 90 mg de chlorhydrate de bupropion, équivalant à 78 mg de bupropion. Excipient à effet notoire :Chaque comprimé à libération prolongée contient 73,2 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération prolongée. Comprimé rond, biconvexe et bleu de 12-12,2 mm de diamètre, gravé en creux « NB 890 » d'un côté. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Mysimba est indiqué en complément d'un régime alimentaire réduit en calories et d'une activité physique augmentée, pour la prise en charge du poids chez les patients adultes (≥18 ans) ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de ≥30 kg/m² (obésité), ou ≥27 kg/m² à <30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (par ex. diabète de type 2, dyslipidémie ou hypertension artérielle contrôlée). Le traitement par Mysimba doit être arrêté après 16 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids corporel initial. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Posologie :** Après l'instauration du traitement, la posologie doit être augmentée progressivement sur une période de 4 semaines de la façon suivante : Semaine 1 : un comprimé le matin. Semaine 2 : un comprimé le matin et un comprimé le soir. Semaine 3 : deux comprimés le matin et un comprimé le soir. Semaines 4 et suivantes : deux comprimés le matin et deux comprimés le soir. La posologie quotidienne maximale recommandée de Mysimba est de deux comprimés deux fois par jour, soit une dose totale de 32 mg de chlorhydrate de naltrexone et de 360 mg de chlorhydrate de bupropion. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée après 16 semaines puis réévaluée annuellement. Dose oubliée : En cas d'oubli d'une dose, les patients ne doivent pas prendre de dose supplémentaire, mais prendre la dose prescrite suivante au moment habituel. Populations spéciales : *Patients âgés (plus de 65 ans)* : L'association naltrexone/bupropion doit être utilisée avec prudence chez les patients de plus de 65 ans et est déconseillée chez les patients de plus de 75 ans. *Patients insuffisants rénaux :* L'utilisation de naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la dose quotidienne maximale recommandée de naltrexone/bupropion est de deux comprimés (un comprimé le matin et un comprimé le soir). Il est recommandé aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère d'initier le traitement avec un comprimé le matin pendant la première semaine de traitement, puis de passer à un comprimé le matin et un comprimé le soir à partir de la deuxième semaine. Aucune diminution posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Pour les patients présentant un risque élevé d'insuffisance rénale, en particulier les patients diabétiques ou les patients âgés, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être évalué avant l'instauration du traitement par naltrexone/bupropion. *Patients insuffisants hépatiques :* L'utilisation de naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Le naltrexone/bupropion n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, la dose quotidienne maximale recommandée de naltrexone/bupropion est de deux comprimés (un comprimé le matin et un comprimé le soir). Il est recommandé aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère d'initier le traitement avec un comprimé le matin pendant la première semaine de traitement, puis de passer à un comprimé le matin et un comprimé le soir à partir de la deuxième semaine. Le degré d'insuffisance hépatique doit être évalué à l'aide du score de Child-Pugh. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de l'association naltrexone/bupropion chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. L'association naltrexone/bupropion ne doit donc pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. **Mode d'administration :** Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu d'eau. Les comprimés doivent être pris de préférence avec des aliments. Les comprimés ne doivent pas être coupés, mâchés ou écrasés. **CONTRE-INDICATIONS :** – Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. – Patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée. – Patients présentant un trouble convulsif ou ayant des antécédents de convulsions. – Patients atteints d'une tumeur avérée du système nerveux central. – Patients sous sevrage aigu d'alcool ou de benzodiazépines. – Patients présentant un antécédent de trouble bipolaire. – Patients recevant un traitement concomitant contenant du bupropion ou de la naltrexone. – Patients présentant ou ayant présenté un diagnostic de boulimie ou d'anorexie mentale. – Patients actuellement dépendants d'un traitement opioïde chronique ou d'un traitement par agonistes opiacés (par ex. méthadone) ou patients en sevrage aigu d'opiacés. – Patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'arrêt du traitement par IMAO et l'instauration du traitement par naltrexone/bupropion. – Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. – Patients atteints d'insuffisance rénale terminale. **EFFETS INDESIRABLES : Résumé du profil de sécurité :** Dans les études cliniques, 23,8 % des sujets sous naltrexone/bupropion et 11,9 % des sujets sous placebo ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'association naltrexone/bupropion sont les nausées (très fréquent), la constipation (très fréquent), les vomissements (très fréquent), les vertiges (fréquent) et la sécheresse de la bouche (fréquent). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné un arrêt du traitement par naltrexone/bupropion étaient les nausées (très fréquent), les céphalées (très fréquent), les vertiges (fréquent) et les vomissements (très fréquent). **Liste des effets indésirables :** Le profil de sécurité de l'association naltrexone/bupropion (NB) résumé dans la Liste 1 ci-dessous est fondé sur les études cliniques effectuées avec l'association à doses fixes (effets indésirables survenus avec une incidence d'au moins 0,1 % et deux fois plus fréquemment qu'avec le placebo). La liste de termes dans la Liste 2 ci-dessous fournit également des informations sur les effets indésirables associés aux composants individuels, la naltrexone (N) et le bupropion (B), identifiés dans leurs RCP approuvés respectifs pour différentes indications. Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Liste 1. Effets indésirables rapportés chez les sujets ayant reçu l'association naltrexone/bupropion sous forme d'association à dose fixe : *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Rare : diminution de l'hématocrite, diminution du nombre de lymphocytes. Fréquence indéterminée : lymphadénopathie. *Affections du système immunitaire :* Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité, urticaire. Rare : angio-œdème. *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* Rare : déshydratation. *Affections psychiatriques :* Fréquent : anxiété, insomnie. Peu fréquent : rêves anormaux, agitation, dissociation (impression d'être ailleurs), sautes d'humeur, nervosité, tension. Rare : hallucination. Fréquence indéterminée : troubles affectifs, agression, état confusionnel, idées délirantes, dépression, désorientation, troubles de l'attention, hostilité, baisse de la libido, cauchemars, paranoïa, trouble psychotique, idées suicidaires*, tentative de suicide, comportement suicidaire (* Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés pendant le traitement par NB). *Affections du système nerveux :* Très fréquent : céphalée. Fréquent : vertiges, tremblements, dysgueusie, léthargie, somnolence. Peu fréquent : tremblement d'intention, trouble de l'équilibre, amnésie. Rare : perte de conscience, paresthésie, présyncope, convulsions**, syncope (** L'incidence des convulsions est d'environ 0,1 % (1/1 000). Les convulsions les plus fréquemment observées sont des convulsions de type tonico-clonique, un type de convulsions pouvant, dans certains cas, entraîner une confusion ou une amnésie postcritique). Fréquence indéterminée : dystonie, atteinte de la mémoire, parkinsonisme, agitation. *Affections oculaires :* Fréquence indéterminée : irritation oculaire, douleur oculaire ou asthénopie, gonflement oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, photophobie, vision trouble. *Affections de l'oreille et du labyrinthe :* Fréquent : acouphènes, vertige. Peu fréquent : mal des transports. Fréquence indéterminée : gêne auriculaire, douleur auriculaire. *Affections cardiaques :* Fréquent : palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque. Peu fréquent : tachycardie. *Affections vasculaires :* Fréquent : bouffées de chaleur, hypertension, augmentation de la pression artérielle. Fréquence indéterminée : variations de la pression artérielle. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Fréquence indéterminée : toux, dysphonie, dyspnée, congestion nasale, gêne nasale, douleur oropharyngée, rhinorrhée, trouble des sinus, éternuement, bâillements. *Affections gastro-intestinales :* Très fréquent : nausées, constipation, vomissements. Fréquent : sécheresse de la bouche, douleur abdominale haute, douleur abdominale. Peu fréquent : gêne abdominale, dyspepsie, éructation. Rare : hématochézie, hernie, gonflement des lèvres, douleur abdominale basse, caries***, douleur dentaire*** (*** Bien que ne répondant pas aux critères d'inclusion dans cette liste, les douleurs dentaires et les caries sont indiquées sur la base du sous-ensemble de patients présentant une sécheresse de la bouche, chez qui une incidence plus élevée de douleurs dentaires et de caries a été observée sous NB par rapport au placebo). Fréquence indéterminée : diarrhée, flatulences, hémorroïdes, ulcère. *Affections hépatobiliaires :* Peu fréquent : cholécystite, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, élévation des enzymes hépatiques. Rare : lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Fréquence indéterminée : hépatite. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Fréquent : hyperhidrose, prurit, alopécie, éruption cutanée. Fréquence indéterminée : acné, érythème polymorphe et syndrome de Stevens Johnson. *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Rare : douleur dans les mâchoires. Fréquence indéterminée : arthralgie, douleur inguinale, myalgie, rhabdomyolyse. *Affections du rein et des voies urinaires :* Peu fréquent : augmentation de la créatine sanguine. Rare : urgence mictionnelle. Fréquence indéterminée : dysurie, pollakiurie, fréquence urinaire et/ou rétention urinaire. *Affections des organes de reproduction et du sein :* Peu fréquent : dysfonction érectile. Rare : menstruations irrégulières, hémorragie vaginale, sécheresse vulvo-vaginale. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Fréquent : fatigue, sensation d'agitation, irritabilité. Peu fréquent : asthénie, sentiment d'anormalité, sensation de chaleur, augmentation de l'appétit, soif. Rare : douleur thoracique, froideur des extrémités, pyrexie. Fréquence indéterminée : frissons, augmentation de l'énergie. Le NB étant une association fixe de deux principes actifs, outre les termes énumérés dans la Liste 1, d'autres effets indésirables observés avec l'un des principes actifs peuvent potentiellement se produire. Les effets indésirables supplémentaires survenant avec l'un ou l'autre des composants individuels (bupropion ou naltrexone), lorsqu'il est utilisé pour des indications autres que l'obésité, sont résumés dans la Liste 2. Liste 2. Effets indésirables des composants individuels naltrexone et bupropion identifiés dans les RCP approuvés respectifs : *Infections et infestations :* Peu fréquent : herpès buccal (N), tinea pedis (N). *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Peu fréquent : purpura thrombocytopénique idiopathique (N). *Affections du système immunitaire :* Très rare : réactions d'hypersensibilité plus graves, y compris l'angio-œdème, la dyspnée/bronchospasme et le choc anaphylactique. L'arthralgie, la myalgie et la fièvre ont également été rapportées en association avec l'éruption et d'autres symptômes suggestifs de l'hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à la maladie sérique (B). *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* Fréquent : diminution de l'appétit (N). Peu fréquent : anorexie (B), troubles de la glycémie (B). *Affections psychiatriques :* Fréquent : troubles de la concentration (B). Peu fréquent : délires (B), dépersonnalisation (B), trouble de libido (N), idée paranoïaque (B). *Affections du système nerveux :* Peu fréquent : ataxie (B), trouble de la coordination (B). *Affections oculaires :* Peu fréquent : troubles visuels (B). *Affections cardiaques :* Fréquent : modification de l'électrocardiogramme (N). *Affections vasculaires :* Peu fréquent : hypotension orthostatique (B), vasodilatation (B). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Peu fréquent : augmentation des expectorations (N). *Affections gastro-intestinales :* Peu fréquent : troubles du goût (B). *Affections hépatobiliaires :* Peu fréquent : bilirubine sanguine augmentée (N), jaunisse (B). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Peu fréquent : exacerbation d'un psoriasis (B), séborrhée (N). *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Peu fréquent : tremblement (B). *Affections des organes de reproduction et du sein :* Fréquent : éjaculation retardée (N). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Peu fréquent : gain de poids (N). **Description d'effets indésirables sélectionnés :** *Convulsions :* L'incidence des convulsions sous naltrexone/bupropion au cours du programme clinique a été de 0,06 % (2/3 239 sujets). Dans le groupe de sujets sous naltrexone/bupropion, les deux cas de convulsions ont été considérés comme graves et ont entraîné l'arrêt du traitement. Aucun cas de convulsion n'a été observé dans le groupe sous placebo. *Effets indésirables gastro-intestinaux :* La grande majorité des sujets sous naltrexone/bupropion ayant présenté des nausées ont rapporté cet événement dans les 4 semaines suivant l'instauration du traitement. Ces effets disparaissaient généralement spontanément. La plupart des événements ont disparu dans les 4 semaines et à la semaine 24, presque tous avaient disparu. De même, la plupart des cas de constipation chez les sujets sous naltrexone/bupropion ont été rapportés au cours de la phase d'augmentation de la dose. Le délai de résolution des cas de constipation était similaire pour les sujets sous naltrexone/bupropion et les sujets sous placebo. Environ la moitié des sujets sous naltrexone/bupropion ayant présenté des vomissements ont pour la première fois rapporté cet événement au cours de la phase d'augmentation de la dose. Le délai de résolution des cas de vomissements était généralement rapide (en une semaine) et presque tous les événements étaient résolus en 4 semaines. L'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux fréquents sous traitement par naltrexone/bupropion par rapport au placebo ont été les suivants : nausées (31,8 % contre 6,7 %), constipation (18,1 % contre 7,2 %) et vomissements (9,9 % contre 2,9 %). L'incidence des cas de nausées sévères, de constipation sévère et de vomissements sévères était faible, mais supérieure chez les patients sous naltrexone/bupropion par rapport aux sujets sous placebo (nausées sévères : naltrexone/bupropion (1,9 %), placebo (<0,1 %) ; constipation sévère : naltrexone/bupropion (0,6 %), placebo (0,1 %) ; vomissements sévères : naltrexone/bupropion (0,7 %), placebo (0,3 %)). Aucun cas de nausées, de constipation ou de vomissements n'a été considéré comme grave. *Autres effets indésirables fréquents :* La majorité des sujets sous naltrexone/bupropion ayant présenté des vertiges, des céphalées, une insomnie ou une sécheresse buccale ont pour la première fois rapporté ces événements au cours de la phase d'augmentation de la dose. La sécheresse buccale peut être associée à des douleurs dentaires et des caries. Dans le sous-groupe de patients ayant présenté une sécheresse buccale, une incidence plus élevée de douleurs dentaires et de caries a été observée chez les sujets sous naltrexone/bupropion par rapport aux sujets sous placebo. L'incidence des cas de céphalées sévères, de vertiges sévères et d'insomnie sévère était faible, mais supérieure chez les patients sous naltrexone/bupropion par rapport aux sujets sous placebo (céphalées sévères : naltrexone/bupropion (1,1 %), placebo (0,3 %) ; vertiges sévères : naltrexone/bupropion (0,6 %), placebo (0,2 %) ; insomnie sévère : naltrexone/bupropion (0,4 %), placebo (<0,1 %)). Aucun cas de vertiges, de sécheresse buccale, de céphalées ou d'insomnie chez les sujets sous naltrexone/bupropion n'a été considéré comme grave. *Patients âgés :* Les patients âgés peuvent être plus sensibles à certains des effets indésirables du système nerveux central associés à l'association naltrexone/bupropion (principalement vertiges et tremblements). Une incidence plus élevée de troubles gastro-intestinaux a été observée dans les groupes de patients plus âgés. Les événements fréquents ayant entraîné un arrêt du traitement chez les patients âgés étaient les suivants : nausées, vomissements, vertiges et constipation. *Diabète de type 2 :* Une incidence plus élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux, en particulier nausées, vomissements et diarrhée, a été observée chez les patients diabétiques de type 2 traités par naltrexone/bupropion par rapport aux sujets non diabétiques. Les patients diabétiques de type 2 peuvent être plus susceptibles de présenter ces événements en raison de l'utilisation de traitements concomitants (par ex. metformine) ou de présenter des troubles gastro-intestinaux sous-jacents (par ex. gastroparésie) prédisposant à des symptômes gastro-intestinaux. *Insuffisance rénale :* Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ont présenté une incidence plus élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux et du système nerveux central. De façon générale, ces patients ont par conséquent moins bien toléré le traitement par naltrexone/bupropion à la dose quotidienne totale de 32 mg d'hydrochlorure de naltrexone/360 mg d'hydrochlorure de bupropion, ce que l'on pense être dû aux concentrations plasmatiques supérieures en métabolites actifs. Les types d'effets indésirables étaient similaires aux événements observés chez les patients présentant une fonction rénale normale. **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 : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX – Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 – Fax : (+33) 3 83 65 61 33 – E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg – Tél. : (+352) 2478 5592 – Fax : (+352) 2479 5615 – E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu – Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Orexigen Therapeutics Ireland Limited, 2nd Floor, Palmerston House, Fenian Street, Dublin 2, Irlande. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/14/988/001-002. **MODE DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 16 janvier 2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) http://www.ema.europa.eu. Version 02/2020.

**GOODLIFE Pharma SA/NV** - Rue François Massart, 27 - 1450 Chastre – Belgium- www.goodlifepharma.be

Mysimba® is a trademark registered to Orexigen Therapeutics, Inc. © 2020 Orexigen Therapeutics, Inc.

*Élaboration de la BMJ Rapid Recommendation*

# Les hormones thyroïdiennes pour l'hypothyroïdie subclinique*

Trudy Bekkering[1], Ton Kuijpers[2], Marieke Snel[3], Bert Aertgeerts[1], Mieke Vermandere[1]
*1. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, KU Leuven*
*2. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, Pays-Bas*
*3. Département d'endocrinologie/de médecine interne, Universitair Medisch Centrum, Leyde, Pays-Bas*

**Question clinique:** une supplémentation en hormones thyroïdiennes est-elle indiquée pour les adultes souffrant d'hypothyroïdie subclinique (HSC)? La recommandation est basée sur une revue systématique des effets absolus et secondaires de ce traitement médicamenteux. **Pratique actuelle:** les directives actuelles préconisent la prise d'hormones thyroïdiennes pour les adultes présentant des valeurs de TSH > 10mUI/L, et/ou pour les individus ayant des valeurs de TSH inférieures qui sont jeunes ou symptomatiques, ou ont des indications spécifiques. **Recommandation:** le panel «Directives» ne recommande pas le recours systématique à la supplémentation en hormones thyroïdiennes pour les adultes souffrant d'HSC. Cette recommandation ne s'applique pas aux femmes enceintes ni à celles ayant un désir de grossesse, ainsi qu'en cas de valeurs de TSH ≥ 20mUI/L. La situation n'est pas claire pour les patients présentant des symptômes sévères et les jeunes adultes (< 30 ans). **Méthode d'élaboration de cette directive:** un panel «Directives» composé de patients, de médecins et de méthodologistes a formulé cette recommandation. Le groupe a utilisé des méthodes standard pour élaborer des directives fiables, notamment la méthode GRADE pour évaluer le niveau de preuve et la force d'une recommandation. **La preuve:** 21 études regroupant au total 2.192 participants ont été incluses dans la revue systématique. La supplémentation en hormones thyroïdiennes chez les personnes souffrant d'HSC n'a aucun effet cliniquement significatif sur la qualité de vie, les troubles liés à la thyroïde tels que la dépression et la fatigue, ni sur l'IMC (preuve de niveau intermédiaire ou élevé). La supplémentation en hormones thyroïdiennes n'a probablement aucun effet sur le risque de décès (preuve de faible niveau). **Pourquoi cette recommandation?** Le panel «Directives» est arrivé à la conclusion qu'une supplémentation en hormones thyroïdiennes n'est bénéfique pour pratiquement aucun adulte souffrant d'HSC. Les autres facteurs entrant en ligne de compte dans cette recommandation incluent le fardeau que représente un éventuel traitement à vie et l'incertitude quant aux potentiels effets secondaires. Au lieu d'entamer une médication thyroïdienne, les médecins feraient mieux de suivre l'évolution de ces patients au fil du temps en surveillant leurs valeurs de TSH.

*Trudy Bekkering*

V2922F

## *Introduction*

L'hypothyroïdie subclinique (HSC) est un diagnostic clinico-biologique caractérisé par des valeurs accrues de TSH (*thyroid-stimulating hormone*), avec des valeurs normales de T4 (thyroxine). Certains individus souffrant d'HSC présentent des symptômes, mais il n'existe pas de lien manifeste avec le diagnostic d'HSC. L'HSC peut évoluer en hypothyroïdie; elle pourrait également accroître le risque de coronaropathies. Reste à savoir si, dans le cadre de l'HSC, une supplémentation en hormones thyroïdiennes permet d'atténuer les symptômes et de prévenir le développement d'une hypothyroïdie ou de coronaropathies.

## *Pratique actuelle*

### Quand faire un test pour l'HSC?

Les patients et les médecins (généralistes,

## L'hypothyroïdie subclinique en résumé

### Qu'est-ce que l'HSC?

L'HSC est diagnostiquée sur la base de valeurs de TSH accrues et de valeurs de T4 normales. Environ 90% des patients souffrant d'HSC présentent des valeurs de TSH comprises entre 4 et 10mUI/L (8). Les valeurs de TSH augmentent avec l'âge (9), si bien qu'une légère hausse de la TSH peut être normale pour les personnes âgées.
Chez près de 62% des adultes présentant des valeurs de TSH comprises entre 4 et 10mUI/L, celles-ci se normalisent dans les 5 ans sans traitement (10). Il existe une variation biologique des valeurs de TSH, lesquelles augmentent en réaction au stress et à certaines maladies temporaires (11). Cela signifie que des valeurs anormales de TSH doivent faire l'objet d'un suivi régulier au moyen d'analyses sanguines afin de confirmer le diagnostic (2).

### Quelle est sa fréquence?

L'HSC concerne 4 à 20% de la population adulte (12). Cette variation s'explique par l'absence de consensus sur la valeur-seuil pour le diagnostic d'HSC et les différences régionales entre les populations. L'HSC touche plus souvent les femmes, les personnes âgées et les individus de type caucasien (12).

### Quels sont les symptômes?

La relation entre symptômes et valeurs biochimiques de TSH n'est pas claire. Environ un tiers des individus présentant une HSC sont asymptomatiques (13). Les symptômes possibles incluent fatigue, crampes musculaires, sensibilité au froid, peau sèche, constipation, troubles de la mémoire, faiblesse musculaire, yeux gonflés, anxiété et dépression (3, 13-15). La plupart de ces symptômes ne sont pas spécifiques à l'hypothyroïdie. Environ 20 à 25% des personnes ayant des valeurs de TSH normales déclarent présenter un ou deux de ces symptômes (13).

### Quelles sont les perspectives à long terme?

Le risque qu'une HSC évolue en une véritable hypothyroïdie est compris entre 2 et 5% par an (16). La présence d'anticorps anti-TPO et surtout des valeurs accrues de TSH augmentent ce risque (16-18).
Des études observationnelles suggèrent que l'HSC est associée à un risque accru de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque et de mortalité par coronaropathie. Ce lien est particulièrement important en cas de valeurs de TSH > 10mUI/L, mais pas lorsque ces valeurs sont comprises entre 5 et 10mUI/L (8, 19).

internistes et endocrinologues) sont régulièrement confrontés à des résultats de tests de la fonction thyroïdienne indiquant une HSC. En pratique, on peut effectuer des tests de la fonction thyroïdienne dans le cadre d'un dépistage de routine ou dans un but diagnostique, chez des individus souffrant potentiellement d'hypothyroïdie au vu des symptômes physiques ou mentaux qu'ils présentent.

### Quand traiter une HSC?

Les directives préconisent généralement des hormones thyroïdiennes pour les adultes présentant des valeurs de TSH supérieures à 10mUI/L. En cas de valeurs de TSH inférieures, une thérapie n'est recommandée que pour les individus symptomatiques ou plus jeunes, ou chez qui un traitement est indiqué pour d'autres raisons (p. ex., maladies cardiovasculaires) (2-5).
Dans de nombreux pays, l'utilisation de la lévothyroxine a fortement augmenté, très probablement car les personnes souffrant d'HSC sont de plus en plus souvent traitées. Ainsi, le nombre de patients traités pour une HSC a doublé entre 1996 et 2006. Les individus présentant des valeurs de TSH < 10mUI/L se sont également vu prescrire plus souvent des hormones thyroïdiennes en 2009 qu'en 2001 (6). Cette augmentation de la prévalence et du traitement de l'HSC a été confirmée par des études populationnelles en Norvège, même si la prévalence du diagnostic proprement dit reste stable (7). Un tiers des individus se voit proposer un traitement après un seul test de TSH anormal. Tous ces adultes ne souffrent pas d'HSC, car les valeurs de TSH fluctuent et peuvent se normaliser sans traitement.
Certains patients présentant des symptômes spécifiques peuvent recevoir un traitement d'essai par lévothyroxine pour déterminer si ce dernier permet de réduire les troubles en question. Avec cette approche, il est toutefois difficile de distinguer les effets réels des effets placebo. Une fois le traitement par lévothyroxine entamé, la plupart des adultes continuent à prendre ce médicament pendant de nombreuses années (6).

## *La preuve scientifique*

La revue systématique qui sous-tend cette directive a évalué les effets d'une thérapie par hormones thyroïdiennes en comparaison avec l'absence de traitement ou un placebo chez des patients souffrant d'HSC (20).

Cette revue systématique regroupe 21 études portant sur un total de 2.192 patients souffrant d'HSC. Un tiers des patients provenaient de l'étude TRUST, qui a évalué l'effet des hormones thyroïdiennes sur l'HSC spécifiquement chez des individus âgés de 65 à 93 ans (21). Les comorbidités au sein de cette population sont représentatives de celles d'une population plus âgée: 14% souffraient de cardiopathies ischémiques, 12% de fibrillation auriculaire, 51% d'hypertension, 16% de diabète et 12% d'ostéoporose.
Compte tenu de son ampleur, l'étude TRUST occupait une place prépondérante dans les résultats de la revue systématique. Pour cette raison, le panel «Directives» a également examiné les résultats de la revue en ne tenant pas compte de l'étude TRUST,

afin d'évaluer l'effet de la supplémentation en hormones thyroïdiennes dans une population plus jeune.

Les patients souffrant d'HSC inclus dans la revue (hors étude TRUST) appartiennent à une large tranche d'âge et avaient en moyenne 50 ans (32 à 74 ans). Certains adultes ont consulté un médecin, car ils présentaient des symptômes, tandis que d'autres étaient asymptomatiques et ont été diagnostiqués à la suite d'un dépistage de routine.

La gravité des symptômes, décrite dans 7 études (1.263 adultes), était légère à modérée. Aucune des études ne portait que sur des patients présentant des symptômes sévères. Pour les individus plus jeunes (< 30 ans) et ceux présentant des valeurs de TSH élevées (≥ 20mUI/L), la preuve est moins irréfutable, mais il s'agit d'une petite minorité des patients dans la pratique clinique.

## *De la preuve à la recommandation*

### À qui s'applique la recommandation?

La recommandation s'applique aux adultes présentant des valeurs accrues de TSH et des valeurs normales de T4 libre (diagnostic d'HSC), confirmées par au moins deux tests successifs. Les patients sont asymptomatiques ou présentent des symptômes légers à modérés, et envisagent d'entamer un traitement par hormones thyroïdiennes.

La recommandation ne s'applique pas aux:

- femmes qui souhaitent tomber enceintes; ces femmes ont été exclues des études;
- patients présentant des valeurs très élevées de TSH (> 20mUI/L) avec des valeurs normales de T4; ces valeurs suggèrent une hypothyroïdie.

La recommandation peut ne pas s'appliquer aux:

- patients présentant des symptômes sévères, car les études reprises dans la revue incluaient peu de patients de ce type;
- jeunes adultes (≤ 30 ans): les études incluent peu de jeunes adultes, probablement parce que l'HSC est moins fréquente à un jeune âge;
- femmes susceptibles de tomber enceintes de façon imprévue;
- patients qui prennent déjà des hormones thyroïdiennes.

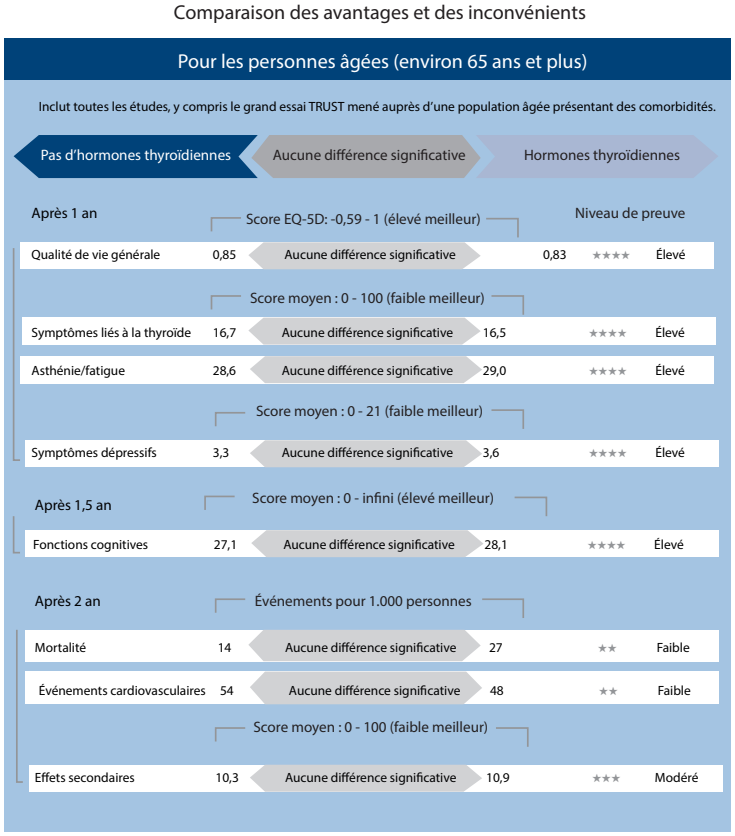
### Effets absolus et effets secondaires

Le panel «Directives» se prononce avec force contre la supplémentation en hormones thyroïdiennes pour l'HSC, car la revue systématique n'a pu démontrer aucun effet significatif du traitement, mais, au contraire, de potentiels effets secondaires sévères.

### *Pour les personnes âgées (environ 65 ans et plus)*

Des éléments très probants indiquent que cette supplémentation n'a que peu ou pas d'effet sur la qualité de vie générale, les troubles liés à la thyroïde, les troubles dépressifs, la fatigue, le fonctionnement cognitif, la force musculaire et l'indice de masse corporelle (IMC). Les résultats sont cohérents pour tous ces paramètres, ce qui renforce notre conviction qu'il y a réellement une absence d'effet. L'infographie

***Figure 1:*** *Aperçu des effets absolus et des effets secondaires des hormones thyroïdiennes chez les plus de 65 ans souffrant d'HSC.*




© 2020 BMJ Publishing Group Limited. & MAGIC app
Cette infographie a été traduite et éditée en néerlandais par Wout Matthyssen et Willem Soontjes.

Clause de non-responsabilité: cette infographie ne constitue en aucun cas un outil validé d'aide à la décision clinique.
Ces informations sont fournies sans la moindre représentation, condition ni garantie quant à leur exactitude ou actualité.
BMJ et ses concédants de licence ne sont responsables d'aucun aspect du traitement administré sur la base de ces informations.
Toute utilisation de ces informations se fait aux risques et périls de l'utilisateur. Pour consulter le texte intégral de la clause de non-responsabilité, reportez-vous aux conditions générales de BMJ: http://www.bmj.com/company/legal-information/.

montre les estimations des effets absolus et le niveau de la preuve à l'origine de la recommandation (**Figure 1**).

Outre l'absence d'effet, le panel s'inquiétait d'un éventuel risque d'effets secondaires d'un traitement par hormones thyroïdiennes. Pour 1.000 personnes, il y avait entre 5 décès en moins par an et 62 décès en plus dans le groupe des patients traités (il s'agit de l'intervalle de confiance à 95%). Cet intervalle comprend la possibilité d'un avantage (5 décès en moins), mais aussi d'un préjudice (62 décès en plus). Ces résultats sont basés sur une seule étude avec une durée de suivi de 2 ans (16). Pour ces raisons, le panel n'avait que peu de certitude par rapport à ce résultat. Néanmoins, l'hypothèse d'effets secondaires a pesé dans la force de la recommandation.

### *Pour les personnes plus jeunes (environ 65 ans et moins)*

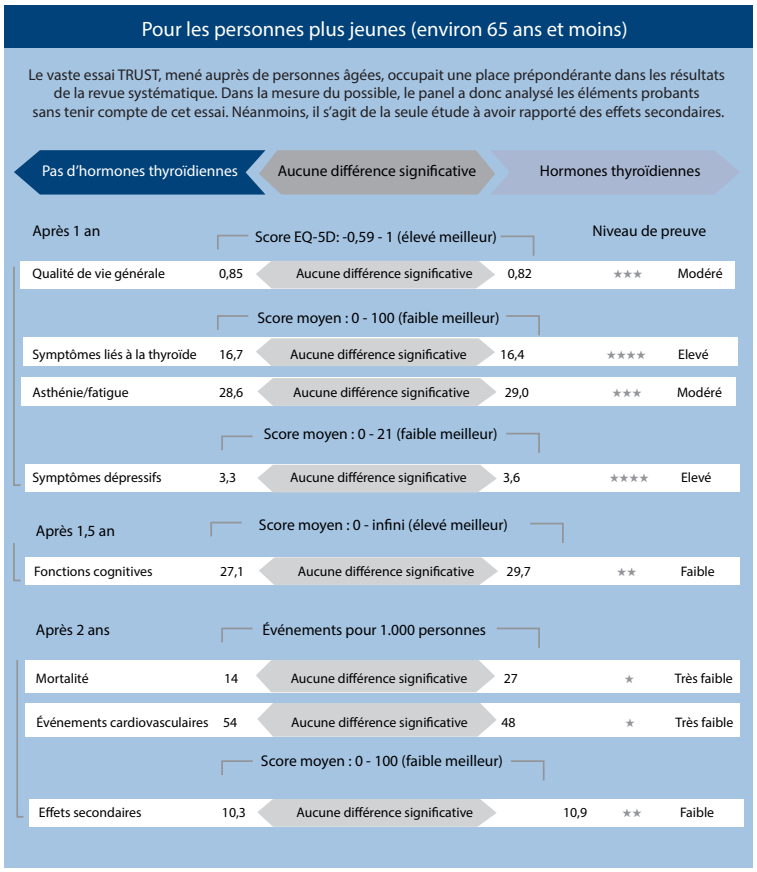
La supplémentation en hormones thyroïdiennes n'a pas non plus eu d'effet significatif sur le groupe des patients plus jeunes souffrant d'HSC, même si le niveau de preuve pour les résultats est légèrement plus faible. Il est prouvé avec une certitude modérée à élevée que la supplémentation en hormones thyroïdiennes n'a pas ou peu d'effet sur l'HSC chez les patients de moins de 65 ans.

Pour arriver à cette conclusion, le panel «Directives» a examiné les résultats de la revue sans tenir compte des résultats de TRUST (le plus grand essai spécifiquement axé sur les personnes âgées). L'âge moyen dans ces études était de 50 ans. Les résultats de la revue sont restés cohérents: il n'y a vraisemblablement aucune preuve d'un quelconque effet absolu et il n'y a probablement pas ou peu de différence en termes d'effets secondaires. Pour certains paramètres, comme la fatigue, l'incertitude était plus grande; le niveau de certitude a été abaissé en raison du caractère indirect de la preuve (celle-ci provient uniquement d'une étude menée auprès de personnes âgées). Le niveau de preuve est également faible en ce qui concerne l'absence d'effet sur la fonction cognitive, mais le panel fait remarquer que ce paramètre est moins pertinent pour les patients plus jeunes et en meilleure santé.

Il en va de même pour les effets secondaires. L'incertitude était également plus grande en raison du caractère indirect de la preuve (celle-ci provient de personnes âgées). Mais pour cette population, le panel s'inquiétait du fardeau que représente un traitement à long terme, potentiellement à vie, et des éléments probants limités concernant les éventuels effets secondaires à long terme de la supplémentation en hormones thyroïdiennes (tels que des événements cardiovasculaires). En outre, le diagnostic d'un autre trouble sous-jacent (p. ex., un trouble de l'humeur) peut s'en trouver retardé.

L'infographie montre les estimations des effets absolus et le niveau de la preuve à l'origine de la recommandation (**Figure 2**).

***Figure 2:*** *Aperçu des effets absolus et des effets secondaires des hormones thyroïdiennes chez les individus de moins de 65 ans souffrant d'HSC.*




© 2020 BMJ Publishing Group Limited. & MAGIC app
Cette infographie a été traduite et éditée en néerlandais par Wout Matthyssen et Willem Soontjes.

Clause de non-responsabilité: cette infographie ne constitue en aucun cas un outil validé d'aide à la décision clinique. Ces informations sont fournies sans la moindre représentation, condition ni garantie quant à leur exactitude ou actualité. BMJ et ses concédants de licence ne sont responsables d'aucun aspect du traitement administré sur la base de ces informations. Toute utilisation de ces informations se fait aux risques et périls de l'utilisateur. Pour consulter le texte intégral de la clause de non-responsabilité, reportez-vous aux conditions générales de BMJ: http://www.bmj.com/company/legal-information/.

## Valeurs et préférences des patients

Le panel «Directives» s'attend à peu de changement dans la façon dont les patients perçoivent l'absence d'effet et donc à ce

que pour la quasi-totalité des patients, l'absence d'effet des hormones thyroïdiennes ne l'emporte pas sur les risques potentiels. Ces risques sont importants, car l'HSC n'est pas une maladie mortelle et que la plupart des individus sont relativement en bonne santé au moment où elle est diagnostiquée. Le panel s'attend à ce que le risque de mortalité soit plus important pour les plus jeunes et les personnes ayant une meilleure qualité de vie.

## Questions pratiques

Un traitement par hormones thyroïdiennes est contraignant, car il doit souvent être pris à long terme, parfois à vie, et nécessite des analyses sanguines régulières. Cela dit, les patients souffrant d'HSC qui ne prennent pas d'hormones thyroïdiennes doivent, eux aussi, se soumettre à des analyses sanguines répétées.

Les patients de notre panel «Directives» ont fait part de la crainte potentielle de souffrir d'une maladie et de ne recevoir aucun traitement pour celle-ci, de devoir prendre un certain traitement à vie, de développer des troubles à cause d'un surdosage et de développer une hypothyroïdie à l'avenir.

## Coûts

Même si nous n'avons pas évalué officiellement les coûts, les hormones thyroïdiennes ne peuvent pas être rentables, puisqu'il ne faut pas s'attendre à des effets bénéfiques significatifs, mais bien à de potentiels effets secondaires.

## Mise en œuvre

Avec cette forte recommandation contre la supplémentation en hormones thyroïdiennes, il est important que le médecin et le patient prennent une décision commune quant à la meilleure stratégie à adopter pour ce dernier. La non-prescription d'hormones thyroïdiennes implique un suivi régulier du patient et des analyses sanguines pour surveiller l'évolution des valeurs de TSH.

## Comment cette recommandation a-t-elle été élaborée?

Notre panel international «Directives» était constitué de méthodologistes, de médecins généralistes, d'internistes, d'endocrinologues et de patients souffrant d'HSC. Ce groupe a pris une décision quant à la question clinique et aux paramètres de résultat les plus importants pour les patients.

Le panel a organisé des réunions en ligne afin de discuter de la preuve scientifique et de formuler une recommandation. Aucun des membres du panel n'était en situation de conflit d'intérêt financier; les intérêts intellectuels et professionnels ont été réduits au maximum et décrits de manière transparente. Le panel a suivi la procédure *Rapid Recommendations* du BMJ pour parvenir à une recommandation fiable (22), et a notamment utilisé la méthode GRADE pour évaluer la preuve de façon critique et formuler des recommandations (23).

## Connaissances lacunaires

À l'avenir, des études pourraient évaluer spécifiquement s'il existe un sous-groupe actuellement inconnu de patients pour qui un traitement pourrait être bénéfique. Reste également à savoir si un traitement est profitable dans certains groupes d'individus pour qui il y a actuellement encore peu de preuves directes et donc davantage d'incertitude, comme les jeunes adultes et les adultes présentant des symptômes sévères.

Le flou subsiste aussi à propos des effets secondaires à long terme, car ceux-ci n'ont été évalués que dans l'essai TRUST. Ce dernier a relevé peu d'effets secondaires, mais la période de suivi de 2 ans était plutôt limitée.

* Reproduction de l'article «Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. BMJ 2019;365:l2006» (1) avec l'autorisation de BMJ Publishing Group Ltd.

Références


1. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ 2019; 365:l2006' pmid: 31088853.
2. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:21528. 10.1159/000356507. pmid:24783053.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract 2012;18:988-1028. 10.4158/EP12280.GL. pmid:23246686.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowlegde Summaries. Subclinical hypothyroidism (non-pregnant). 2018. https://cks. nice.org.uk/hypothyroidism#!scenario:1.
5. Ross DS. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. UpToDate. 2018. https://www.uptodate.com/contents/subclinical-hypothyroidismin-nonpregnant-adults.
6. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. JAMA Intern Med 2014;174:32-9. 10.1001/ jamainternmed.2013.11312. pmid:24100714.
7. Asvold BO, Vatten LJ, Bjøro T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. Eur J Endocrinol 2013;169:613-20. 10.1530/ EJE-13-0459. pmid:23975540.
8. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010;304:1365-74. 10.1001/ jama.2010.1361. pmid:20858880.
9. Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013;20:455-9. 10.1097/01. med.0000433055.99570.52. pmid:23974775.
10. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year followup in a large network of primary care physicians. Arch Intern Med 2007;167:1533-8. 10.1001/archinte.167.14.1533. pmid:17646608.
11. Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Ospina NS, Montori VM, Brito JP. Levothyroxine overuse: time for an about face?Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:246-8. 10.1016/S2213-8587(16)302765. pmid:28029536.
12. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012;379:114254. 10.1016/S0140-6736(11)60276-6. pmid:22273398.
13. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34. 10.1001/archinte.160.4.526 pmid:10695693.
14. Almeida C, Brasil MA, Costa AJ, et al. Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. Braz J Psychiatry 2007;29:157-9. 10.1590/S1516-44462007000200013 pmid:17639255.
15. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms in the Korean adult population: The 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. PLoS One 2018;13:e0202258. 10.1371/journal. pone.0202258. pmid:30106989.
16. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3221-6. 10.1210/jcem.87.7.8678. pmid:12107228.
17. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:55-68. 10.1111/ j.1365-2265.1995.tb01894.x. pmid:7641412.
18. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4890-7. 10.1210/jc.2003-032061. pmid:15472181.
19. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. Circulation 2012;126:1040-9. 10.1161/ CIRCULATIONAHA.112.096024. pmid:22821943.
20. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018;320:1349-59. 10.1001/jama.2018.13770. pmid:30285179.
21. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2017;376:2534-44. 10.1056/NEJMoa1603825. pmid:28402245.
22. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Macdonald H, Guyatt GH, Brandt L, Vandvik PO. Introduction to BMJ Rapid Recommendations. BMJ 2016;354:i5191. 10.1136/bmj.i5191. pmid:27680768.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6. 10.1136/bmj.39489.470347. AD. pmid:18436948.

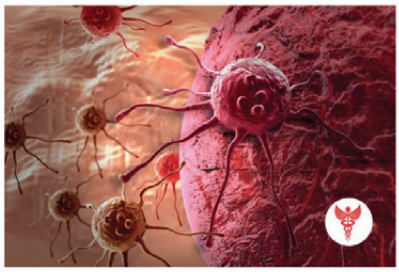
BrainTop
MEDICAL E-LEARNING

Plateforme
**e-learning** indépendante

# Besoin de formations...
# ... de points d'accréditation?

Allergie

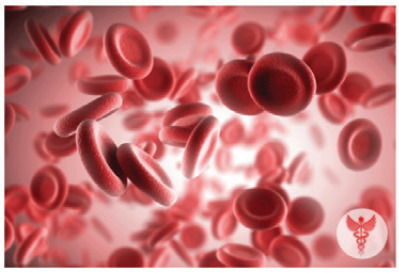
Gastro-entérologie



Oncologie

Endocrinologie et maladies du métabolisme

Maladies orphelines



Hématologie

Accrédité pour les médecins  Accrédité pour les pharmaciens

## Rejoignez **BrainTop**,
## votre **plateforme e-learning de référence en Belgique,**
## et découvrez **notre catalogue complet**

**www.braintop.be**

*Congrès annuel de la European Respiratory Society*

# Le congrès annuel de l'ERS a célébré ses 30 ans, virtuellement

Jean-Yves Hindlet

**Cette édition marquée par le COVID n'aura pas permis les habituels échanges, ni peut-être la même implication, tant nous sommes restés accaparés par nos tâches habituelles, privés de la parenthèse que constitue ce déplacement. Il n'en reste pas moins que comme toujours, le congrès fut d'un haut niveau.**

## *Efficacité du masitinib dans l'asthme sévère: une étude de phase III*

*D'après Chanez P, et al. E-poster 4612*

Le masitinib est un inhibiteur de tyrosines kinases (cKIT, FYN, LYN, PDGFR) ciblant préférentiellement les cellules mastocytaires, dont on sait qu'elles jouent un rôle dans l'asthme sévère (elles libèrent des médiateurs pro-inflammatoires, modulent la fonction musculaire lisse, induisent l'hyperréactivité des voies aériennes). De plus, le PDGFR serait impliqué dans le remodelage des voies aériennes. Le masitinib s'administre par voie orale et constitue le premier de sa classe.

L'étude randomisée contrôlée par placebo AB07015 visait à évaluer le masitinib (6mg/kg/j) dans l'asthme sévère, non contrôlé par des CSI/LABA à haute dose et des corticostéroïdes oraux (CSO; ≥ 7,5mg/j).

Les patients (35 ≤ VEMS<80%, ≥ 2 exacerbations dans l'année précédente, ≥ 2 symptômes non contrôles au cours des 2 dernières semaines), tous adultes, ont été traités pendant 36 semaines. Le critère d'évaluation primaire était la réduction du taux annualisé d'exacerbation de l'asthme sévère (TAEAS; l'exacerbation étant définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant un accroissement des doses de CS ≥ 3j ou une hospitalisation). Une étude de sous-groupe a été réalisée chez les patients présentant une éosinophilie sanguine avant traitement ≥ 150 cellules/µL (EOS). Une analyse de sous-groupe en fonction de la prise cumulative sur l'année de CSO a également été réalisée.

Le masitinib (n = 240) a montré une réduction significative de 35% du TAEAS par rapport au placebo (n = 115) (p = 0,0103). Le bénéfice s'est avéré plus important dans le sous-groupe EOS (-38% vs placebo, p = 0,0156), chez les patients qui présentaient un recours cumulé élevé aux CSO (-51% chez les patients avec prise cumulée de CSO sur l'année >1.000mg, p = 0,0060) et surtout chez les patients qui combinaient ces 2 conditions (-71%, p = 0,0003).

Le profil de tolérance s'est avéré conforme au profil habituel du masitinib et aucun nouveau signal n'a été observé. L'incidence d'événement indésirable ≥ 1 était de 83,4% pour le masitinib vs 82,0% pour le placebo.

Les auteurs en concluent que **le masitinib se profile comme une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'asthme sévère. Il semble plus efficace en cas d'éosinophilie sanguine augmentée et de prise de CSO élevée**, mais il est également efficace chez les autres patients.

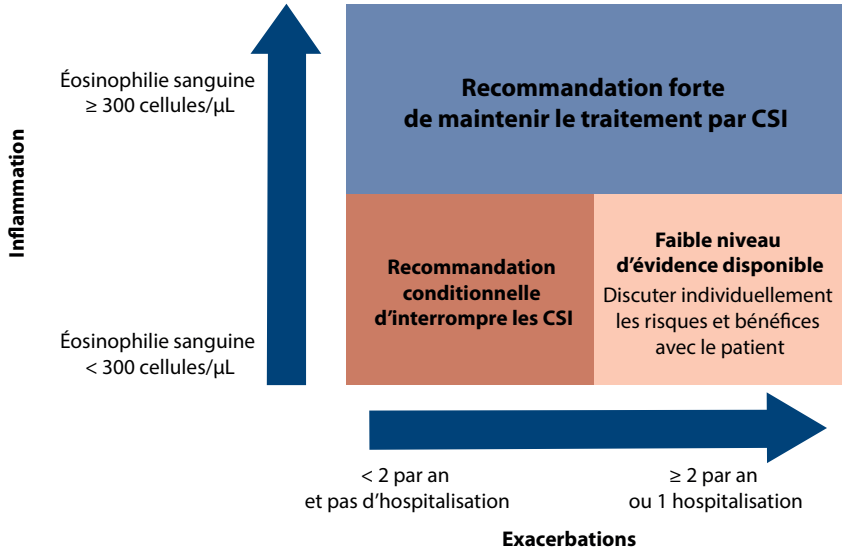
## *Étude COMET: mieux vaut ne pas interrompre le traitement à long terme par mépolizumab dans l'asthme sévère à éosinophiles*

*D'après Martin N, et al. E-poster 5280.*

L'étude COMET avait pour principal objectif d'évaluer l'impact de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement par mépolizumab (100mg SC) chez des patients traités depuis ≥ 3 ans pour un asthme sévère (à éosinophiles).

V2933F

**Figure 1:**
*Résumé des recommandations de l'ERS sur le retrait éventuel des CSI chez les patients BPCO.*




ERS 2020 - D'après Miravitlles M. et al. E-poster 4515

*«Nous recommandons de tenir compte des antécédents d'exacerbation et du nombre d'éosinophiles dans le sang. Les patients présentant un taux élevé d'exacerbations et un nombre d'éosinophiles supérieur à 300 cellules/µL ne doivent pas être pris en compte pour le retrait du CSI. Les patients ne répondant pas à ces critères peuvent être candidats au retrait du CSI.»*

L'aggravation de l'asthme était définie comme la présence pendant ≥ 2 jours consécutifs d'au moins 2 des items suivants: augmentation ≥ 50% de l'utilisation de traitements de secours dans la semaine précédente, score de symptômes de l'asthme à 5, réveil nocturne nécessitant le recours aux traitements de secours et diminution ≥ 30% du DEP matinal par rapport à l'inclusion.

Les résultats montrent que, chez les patients ayant arrêté le mépolizumab, le taux d'éosinophiles augmente progressivement et parallèlement à l'évolution symptomatique. La différence entre les groupes maintien du traitement biologique et placebo apparaît à partir de 4 semaines (soit 8 semaines après la dernière dose).
Parmi les critères d'aggravation de l'asthme les plus fréquemment rencontrés, le recours quotidien au salbutamol (HR = 1,36; p < 0,05) et la diminution du DEP matinal (HR = 1,77; p < 0,05) sont ceux qui contribuent le plus au critère composite.

51,7% des patients qui ont stoppé leur traitement par mépolizumab ont déclaré une aggravation de l'asthme à la semaine 52, contre 35,0% chez ceux qui ont poursuivi le traitement, ce qui a conduit à un délai significativement plus court jusque'à la première aggravation de l'asthme chez ceux qui ont arrêté le mépolizumab.

En conclusion, **ces résultats sont en faveur de la poursuite au long cours du traitement par anti-IL5, en l'occurence le mépolizumab, chez les patients présentant un asthme sévère éosinophilique.**

## *Recommandations de l'ERS: retrait des CSI dans la BPCO selon l'éosinophilie sanguine*

*D'après Miravitlles M, et al. E-poster 4515 et Chalmers JD, et al. Eur Respir J 2020; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.00351-2020).*

Combinés avec les bronchodilatateurs de longue durée d'action, les corticostéroïdes inhalés (CSI) réduisent la fréquence des exacerbations chez certains patients atteints de BPCO. Leur usage est fréquent, souvent chez des patients pour qui leur bénéfice n'est pas établi. Ainsi, jusqu'à 70% des patients atteints de BPCO sans antécédents d'exacerbations fréquentes reçoivent un CSI comme traitement initial, même après exclusion d'un asthme concomitant.

L'absence de réponse aux CSI chez certains patients atteints de BPCO, l'utilisation intensive des CSI chez des patients chez lesquels ils ne sont pas indiqués et la possibilité de développement d'effets secondaires avec l'utilisation à long terme de ces médicaments ont justifié l'étude des conséquences et des avantages possibles du retrait des CSI.

Un groupe d'experts de l'ERS a donc réalisé une méta-analyse et une revue systématique afin d'établir un rapport de recommandation quant à la suppression des CSI dans les différentes sous-populations de patients atteints de BPCO.

Trois situations apparaissent:

- patients avec éosinophilie sanguine ≥ 300 cellules/µL: pas de retrait du traitement par CSI, quel que soit le taux d'exacerbation;
- patients avec éosinophilie sanguine < 300 cellules/µL:
  - ceux avec moins de 2 exacerbations par an et pas d'hospitalisation:

recommandation conditionnelle de retrait des CSI,

- ceux avec plus de 2 exacerbations par an ou 1 hospitalisation: aucune recommandation solide, car les données sont limitées. La décision doit être prise au cas par cas, en évaluant individuellement le rapport bénéfices/risques.

Ces situations se reflètent dans l'algorithme décisionnel (dont le premier embranchement est l'exclusion des patients asthmatiques. Autrement dit, ces guidelines ne s'appliquent pas aux patients porteurs d'un ACOS (**Figures 1 et 2**).

## *Enfin un traitement efficace dans la toux chronique réfractaire?!*

*D'après McGarvey L, et al. E-poster 3800.*

Les études COUGH-1 et COUGH-2 sont 2 études randomisées contrôlées de phase III ayant évalué l'effet du **géfapixant**, un antagoniste des récepteurs P2X3, sur la toux chronique réfractaire ou inexpliquée.

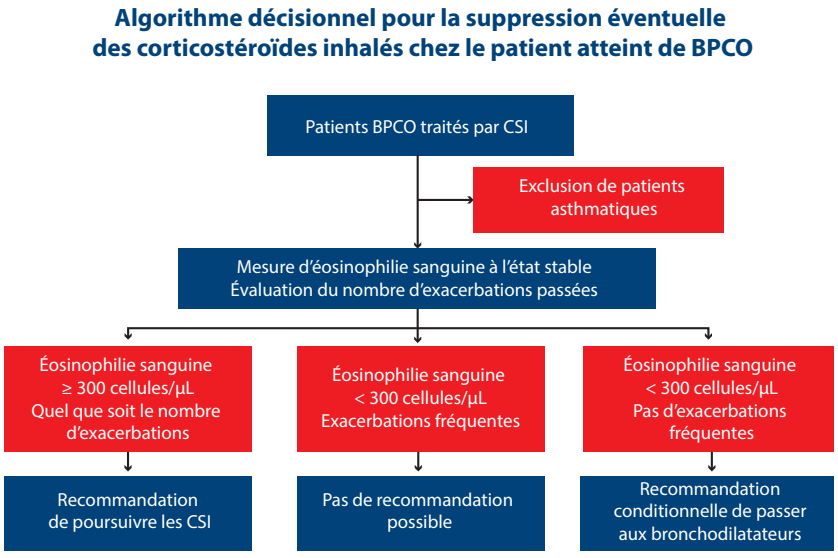
Des patients âgés de 18 ans ou plus, ayant une toux chronique depuis ≥ 1 an, un diagnostic de toux chronique réfractaire ou inexpliquée et un score EVA ≥ 40mm ont été aléatoirement répartis pour recevoir un placebo, du géfapixant à 15mg 2x/j ou du géfapixant à 45mg 2x/j. Le critère d'évaluation primaire était la fréquence de toux sur 24 heures à 12 semaines (COUGH-1) et à 24 semaines (COUGH-2).

Un total de 2.044 participants (75% de femmes, âge moyen = 58 ans, durée moyenne de la toux = 11 ans) ont été randomisés dans COUGH-1 (n = 730) et COUGH-2 (n = 1.314). En dépit d'une réponse au placebo plus importante que prévu, le géfapixant 45mg a démontré une réduction significative de la fréquence de la toux sur 24 heures par rapport au placebo dans les 2 essais (-14,64% à 24 semaines, p = 0,031). La dose de 15mg n'est pas parvenue à démontrer une quelconque supériorité par rapport au placebo.

Les événements indésirables en général et ceux en lien avec une dysgueusie en particulier étaient plus fréquents avec le géfapixant 45mg qu'avec le placebo ou la dose de 15mg.

**Pour la première fois, une étude de phase III est positive dans la toux chronique réfractaire ou idiopathique. Le géfapixant réduit significativement la fréquence de la toux, le prix à payer étant des altérations du goût** dans 58% des cas.

***Figure 2:***
*Résumé de la ligne directrice de l'ERS sur le sevrage des corticostéroïdes inhalés chez les patients atteints de BPCO.*




ERS 2020 - D'après Miravitlles M. et al. E-poster 4515

*«Comme les corticostéroïdes systémiques suppriment l'éosinophilie sanguine, les valeurs prises pendant ou après une cure récente de corticostéroïdes oraux ne doivent donc pas être utilisées».*

## *L'échographie pulmonaire permettrait de prédire les COVID graves*

*D'après Sabria PT, et al. E-poster 2777.*

Les patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) peuvent développer une pneumonie bilatérale sévère conduisant à une insuffisance respiratoire aiguë. L'échographie pulmonaire est un outil simple, non invasif, qui peut être réalisé au chevet du malade. Elle pourrait constituer un outil utile dans l'évaluation de ces patients.

Les auteurs ont développé un score échographique visant à prédire l'évolution des patients infectés par le Covid-19. Le score LU (LUS pour *Lung Ultrasound Score*), repose sur une méthode d'examen en douze zones du parenchyme pulmonaire. C'est un composite échographique de 0 à 36 points. Des points sont attribués pour chaque quadrant de thorax en fonction des lignes observées.

Une étude pilote observationnelle et prospective a été réalisée chez des patients infectés par le SARS-Cov-2. Un critère d'évaluation composite de décès ou d'admission à l'unité de soins intensifs (USI) a été utilisé. Les patients ont été suivis jusqu'à ce que le résultat composite soit observé ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les patients ont été stratifiés en 2 groupes en fonction de leur score LUS (plus ou moins 24).

Au total, 36 patients ont été inclus. Parmi eux, 69,4% étaient des hommes. L'âge moyen était de 60,2 ans. La médiane du score LUS était de 23,5 points.

Un score LUS ≥ 24 a montré une sensibilité de 100% et une spécificité de 69,2% pour identifier les patients avec un pronostic plus défavorable. Le résultat composite a été observé chez 10 (55,6%) patients du groupe LUS ≥ 24, mais pas dans le groupe LUS < 24 (p < 0,001). La survie à 7 jours a été de 50% (IC95%: 31,5-79,4) chez les patients avec LUS ≥ 24 points. Des corrélations significatives ont été observées entre le LUS et le rapport SpO2/FiO2, les D-dimères, la CRP, les LDH et les lymphocytes.

**L'échographie pulmonaire est un outil intéressant pour évaluer la gravité des patients infectés par le SARS-Cov-2. Un score LUS ≥ 24 points semble être associé à un pronostic plus défavorable,** ce qui doit être confirmé dans des cohortes plus importantes.

## *Le nintédanib conserve-t-il son effet bénéfique dans les PID fibrosantes cotraitées par immunosuppresseurs?*

*D'après Chaudhuri N, et al. E-poster 4576.*

Pour mémoire, INBUILD avait inclus des patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) fibrosante non idiopathique ayant présenté au moins 1 critère parmi 4 critères de progression dans les 24 mois précédant le screening (1). L'étude avait montré que le nintédanib ralentissait le déclin de la capacité vitale forcée (CVF). La comédication par des immunosuppresseurs à visée rhumatologique (DMARD) et des corticostéroïdes oraux (CSO) était autorisée, mais leur influence sur l'effet du nintédanib n'est pas connue.

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont revu les données de l'essai INBUILD en comparant les groupes selon qu'ils étaient traités ou non à l'inclusion par DMARD et/ou CSO. Avant randomisation, 54,4% des patients recevaient des CSO, 11,6 % des DMARD non biologiques (hydroxychloroquine, méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) et 3,3% des biothérapies DMARD (dont l'abatacept, 0,9%).

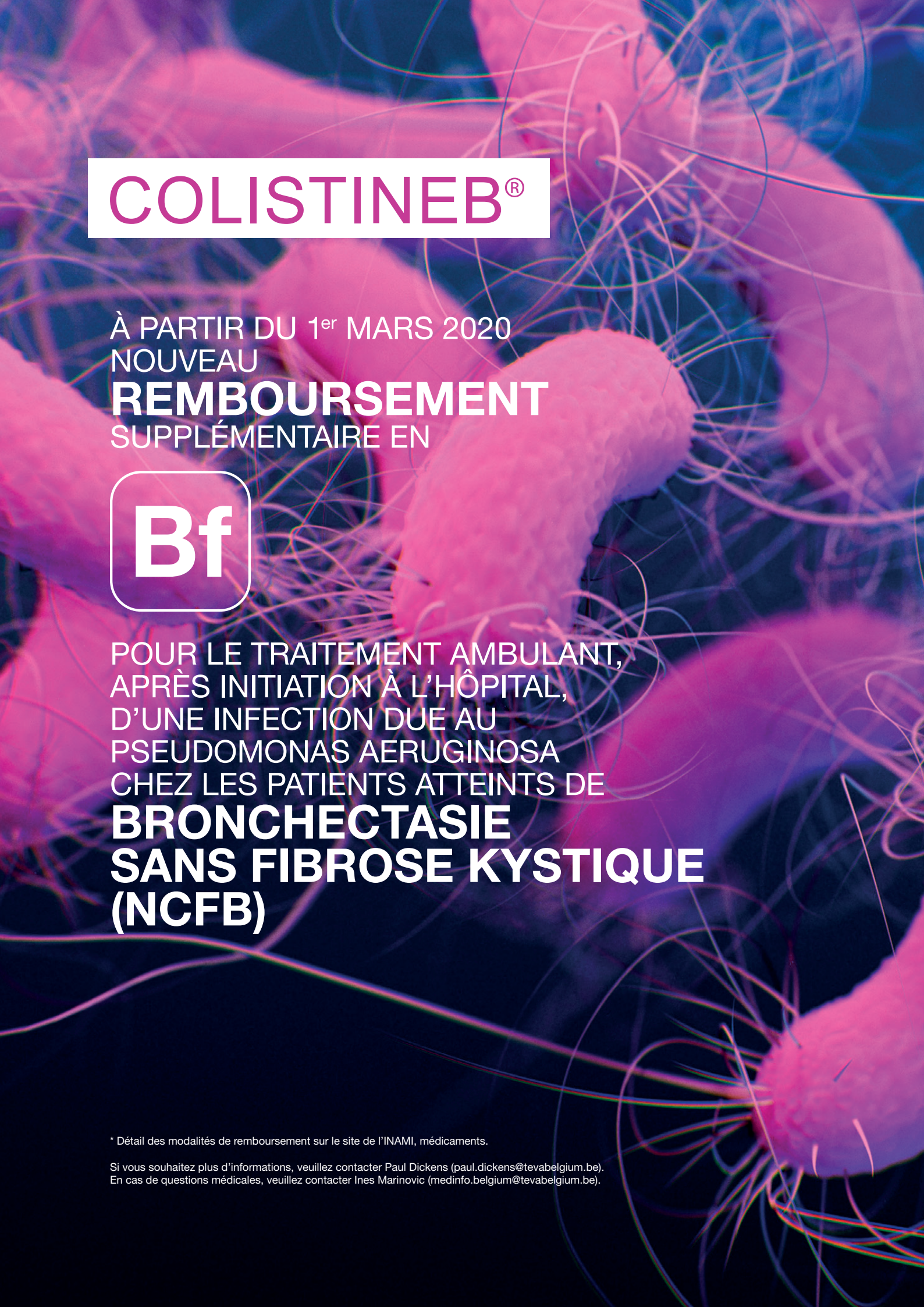
Dans le groupe placebo, le déclin de la CVF était plus important chez les patients sous DMARD et/ou CSO à l'inclusion (différence toutefois non significative), signant probablement une maladie plus active ayant motivé la mise sous traitement immunosuppresseur avant l'inclusion.

Comparativement au placebo, le nintédanib réduisait significativement ce déclin, de façon similaire entre les sous-groupes recevant ou non des DMARD et/ou des CSO (125,5mL/an vs 82,1mL/an).

La survenue d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement était comparable chez les patients avec et sans coprescription de DMARD et/ou CSO dans les groupes nintédanib (17,6 vs 22,1%) et placebo (11,3 vs 8,8%).

**Chez des patients atteints de PID fibrosante progressive non idiopathique, le nintédanib ralentit le déclin de la CVF de façon similaire, que les patients soient ou non traités par DMARD et/ou CSO, sans modification de son profil de tolérance. Ces données rétrospectives et rassurantes ouvrent la perspective de l'association de traitements antifibrosants et d'immunosuppresseurs.**

Référence
1. Flaherty KR, et al. N Engl J Med 2019;381:1718-27.



# COLISTINEB®

À PARTIR DU 1er MARS 2020
NOUVEAU
**REMBOURSEMENT**
SUPPLÉMENTAIRE EN

**Bf**

POUR LE TRAITEMENT AMBULANT, APRÈS INITIATION À L'HÔPITAL, D'UNE INFECTION DUE AU PSEUDOMONAS AERUGINOSA CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE

**BRONCHECTASIE SANS FIBROSE KYSTIQUE (NCFB)**

* Détail des modalités de remboursement sur le site de l'INAMI, médicaments.

Si vous souhaitez plus d'informations, veuillez contacter Paul Dickens (paul.dickens@tevabelgium.be).
En cas de questions médicales, veuillez contacter Ines Marinovic (medinfo.belgium@tevabelgium.be).

| | Remboursement | P.P. (incl.TVA) | Intervention patient (Actif) | Intervention patient (VIPO) |
|---|---|---|---|---|
| **COLISTINEB®** | Catg. Af | 101,38 € | 0,00 € | 0,00 € |
| **COLISTINEB®** | Catg. Bf | 101,38 € | 12,10 € | 8,00 € |

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT DENOMINATION DU MEDICAMENT** COLISTINEB 1 million ou 2 millions Unités Internationales (UI) poudre pour solution injectable, solution pour perfusion ou inhalation **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque flacon contient 1 million ou 2 millions UI de colistiméthate sodique. Pour excipients, voir rubrique 6.1 **DONNES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Colistineb **administré par solution injectable ou solution pour perfusion** est indiqué chez les adultes et les enfants dont les nouveau-nés dans le traitement des infections sévères dues à des bactéries aérobes à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1). Colistineb **administré par inhalation** est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (fibrose cystique – CF) (voir rubrique 5.1). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **Posologie et mode d'administration** ADMINISTRATION PAR INJECTION OU PAR PERFUSION La dose à administrer et la durée du traitement doivent tenir compte de la sévérité de l'infection, ainsi que de la réponse clinique. Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées. La dose est exprimée en UI de colistiméthate sodique (CMS). Un tableau de conversion d'UI de CMS en mg de CMS aussi bien qu'en mg d'activité de colistine base (ACB) est mentionné à la fin de cette rubrique. Posologie par injection ou par perfusion Les recommandations posologiques suivantes ont été établies sur la base de données pharmacocinétiques limitées chez des patients présentant un état sévère (voir rubrique 4.4): **Administration intraveineuse** *Adultes et adolescents* Dose d'entretien de 9 MUI/jour, répartie en 2-3 doses Chez des patients présentant un état sévère, une dose de charge de 9 MUI devrait être administrée. L'intervalle de temps le plus approprié par rapport à la première dose d'entretien n'a pas été établi. Une modélisation suggère que des doses de charge et d'entretien jusqu'à 12 MUI peuvent être nécessaires dans certains cas chez des patients avec une fonction rénale normale. L'expérience clinique avec de telles doses est toutefois extrêmement limitée, et la sécurité d'emploi n'a pas été établie. La dose de charge est à utiliser chez des patients aux fonctions rénales normales et altérées, y compris chez ceux ayant une thérapie de remplacement de la fonction rénale. *Insuffisance rénale* Des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale sont nécessaires, mais les données pharmacocinétiques disponibles chez l'insuffisant rénal sont très limitées. Les adaptations posologiques suivantes peuvent être proposées à titre indicatif. Des diminutions de posologie sont recommandées pour les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min : Une administration 2 fois par jour est recommandée :

| Clairance de la créatinine (ml/min) | Dose quotidienne |
|---|---|
| < 50-30 | 5,5-7,5 MUI |
| < 30-10 | 4,5-5,5 MUI |
| < 10 | 3,5 MUI |

MUI = million UI Hémodialyse et hémo(dia)filtration continue La colistine semble être dialysable par hémodialyse conventionnelle et hémo(dia)filtration veino-veineuse continue (HFVVC, HDFVVC). Il existe des données très limitées provenant d'études pharmacocinétiques menées sur de très petits nombres de patients recevant une thérapie de remplacement de la fonction rénale. Aucune recommandation posologique ne peut pas être établie. Les schémas suivants pourraient être envisagés. Hémodialyse Jours sans hémodialyse : 2,25 MUI/jour (2,2-2,3 MUI/jour). Jours avec hémodialyse : 3 MUI/jour les jours d'hémodialyse, à administrer après la séance d'hémodialyse. Une administration 2 fois par jour est recommandée. HFVVC, HDFVVC Comme pour les patients avec une fonction rénale normale. Une administration 3 fois par jour est recommandée. *Insuffisance hépatique* Il n'y a pas de données chez les patients insuffisants hépatiques. La prudence est recommandée quand le colistiméthate sodique est administré chez ces patients. *Sujet âgé* Aucun ajustement posologique chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale n'est jugé nécessaire. *Population pédiatrique* Les données à l'appui d'un schéma posologique dans la population pédiatrique sont très limitées. La maturité rénale doit être prise en considération lors de la détermination de la dose. La dose doit être basée sur la masse maigre. Enfants ≤ 40 kg : 75 000 à 150 000 UI/kg/jour répartis en 3 doses. Enfants > 40 kg : l'utilisation des recommandations posologiques pour les adultes doit être envisagée. L'utilisation de doses > 150 000 UI/kg/jour a été rapportée chez des enfants atteints de mucoviscidose. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation d'une dose de charge, ni la quantité de cette dose, chez les enfants présentant un état sévère. Aucune recommandation posologique n'a été établie chez des enfants présentant une insuffisance rénale. *Administration intraventriculaire* Basée sur des données limitées, la posologie suivante est recommandée chez les adultes : Voie intraventriculaire : 125 000 UI/jour Aucune recommandation posologique spécifique concernant l'administration par voie intraventriculaire ne peut être effectuée pour les enfants. *Administration intrathécale* Les doses administrées par voie intrathécale ne doivent pas dépasser celles recommandées pour l'administration intraventriculaire (pas supérieure à 125 000 UI/jour). Aucune recommandation posologique spécifique concernant l'administration par voie intrathécale ne peut être effectuée pour les enfants. Mode d'administration Colistineb est administré par voie intraveineuse en perfusion lente, sur 30 - 60 minutes. Les patients munis d'un dispositif d'accès veineux totalement implantable (DAVTI) peuvent tolérer une injection de bolus jusqu'à concurrence de 2 millions d'UI dans 10 ml pendant une durée minimale de 5 minutes (voir rubrique 6.6). Dans une solution aqueuse, le colistiméthate sodique est hydrolysé en colistine, la substance active. Pour la préparation de la dose, en particulier lorsque plusieurs flacons sont nécessaires, la reconstitution de la dose requise doit être effectuée en milieu aseptique strict (voir rubrique 6.6). **Tableau de conversion des posologies :** Dans l'Union Européenne (UE), la dose de colistiméthate sodique (CMS) doit être prescrite et administrée seulement en UI. L'étiquetage du produit indique le nombre d'UI par flacon. Des confusions et des erreurs médicamenteuses ont eu lieu en raison des différentes expressions de la dose en termes d'activité. Aux Etats-Unis, et dans d'autres parties du monde, la dose exprimée est en milligrammes d'activité de colistine base (mg ACB). Le tableau de conversion suivant est mentionné pour information et les valeurs doivent être seulement considérées comme indicatives et approximatives. **Tableau de conversion en CMS**

| Activité | | |
|---|---|---|
| **UI** | **≈ mg ACB** | **≈ masse de CMS (mg)*** |
| 12.500 | 0,4 | 1 |
| 150.000 | 5 | 12 |
| 1.000.000 | 34 | 80 |
| 4.500.000 | 150 | 360 |
| 9.000.000 | 300 | 720 |

* Activité indicative de la substance active = 12 500 UI/mg INHALATION PAR AÉROSOL Il est recommandé que le colistiméthate sodique (CMS) soit administré sous une surveillance médicale qui requiert une expérience appropriée pour son utilisation. Posologie par inhalation La posologie peut être adaptée en fonction de la sévérité de l'infection et de la réponse clinique. Gamme posologique recommandée : *Adultes, adolescents et enfants de ≥ 2 ans* 1-2 MUI deux à trois fois par jour (maximum 6 MUI/jour) *Enfants < 2 ans* 0,5-1 MUI deux fois par jour (max 2 MUI/jour) Les recommandations cliniques en rapport avec les schémas thérapeutiques, y compris sur la durée de traitement, la périodicité et l'administration concomitante d'autres antibiotiques doivent être respectées. *Personnes âgées* Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire, toutefois la prudence est recommandée chez les insuffisants rénaux (voir rubriques 4.4 et 5.2). *Insuffisance hépatique* Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Mode d'administration Pour une utilisation par inhalation. Des nébuliseurs adaptés sont les nébuliseurs réutilisables à gicleur (jet) PARI LC PLUS ou PARI LC SPRINT qui sont utilisés avec un compresseur adapté, ou le nébuliseur à membrane eFlow rapid. **Colistineb 1 million UI** est destiné à être administré par nébulisation en utilisant un nébuliseur adapté (voirci-dessus). Les caractéristiques de nébulisation du produit sur la base d'études *in vitro* réalisées avec différents systèmes de nébulisation, sont détaillées ci-dessous:

| | Système de nébulisation | | |
|---|---|---|---|
| Parameter | PARI LC Plus | PARI LC Sprint | eFlow rapid |
| Quantité totale de produit libérée à partir de l'embout du nébuliseur [Millions UI] | 0,611 | 0,682 | 0,544 |
| Taux de distribution du produit au patient [Millions UI/minute] | 0,078 | 0,092 | 0,159 |
| Fraction de particules fines [% < 5 µm] | 51,8 | 57,9 | 48,2 |
| Distribution de la taille des gouttelettes /Taille médiane (MMAD) [µm] | 4,7 | 4,0 | 5,1 |
| Déviation géométrique standard | 2,2 | 2,3 | 2,0 |
| Mésuré en utilisant Colistineb 1 million UI reconstitué avec 3 ml de chlorure de sodium à 0.9 %. | | | |

La colistiméthate sodium est très soluble dans le milieu de reconstitution. La technique recommandée pour dissoudre le médicament est l'addition de 3 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (0,9%), dans le flacon contenant Colistineb 1 million UI suivi par une agitation douce. **Colistineb 2 millions UI** est destiné à être administré par nébulisation en utilisant un nébuliseur adapté. Les caractéristiques de nébulisation du produit sur la base d'études *in vitro* réalisées avec différents systèmes de nébulisation, sont détaillées ci-dessous:

| Système de nébulisation | PARI LC Plus | PARI LC Sprint | eFlow rapid |
|---|---|---|---|
| Quantité totale de produit libérée à partir de l'embout du nébuliseur [Millions UI] | 1,325 | 1,389 | 1,106 |
| Taux de distribution du produit au patient [Millions UI/minute] | 0,120 | 0,136 | 0,217 |
| Fraction de particules fines [% < 5 µm] | 51.3 | 60,1 | 48,1 |
| Distribution de la taille des gouttelettes /Taille médiane (MMAD) [µm] | 4,7 | 3,9 | 5,1 |
| Déviation géométrique standard | 2,2 | 2,2 | 2,1 |
| Mésuré en utilisant Colistineb 2 millions UI reconstitué avec 4 ml de chlorure de sodium à 0.9 %. | | | |

La colistiméthate sodium est très soluble dans le milieu de reconstitution. La technique recommandée pour dissoudre le médicament est l'addition de 4 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (0,9%), dans le flacon contenant Colistineb 2 millions UI suivi par une agitation douce. En raison de son potentiel mousse, une agitation vigoureuse doit être évitée. La solution pour nébulisation ainsi obtenue devrait être limpide et sera transvasée avec soin dans le réservoir du nébuliseur. La solution est destinée à l'usage unique et un restant éventuel doit être écarté. Le nébuliseur doit être tenu selon les instructions d'utilisation du nébuliseur correspondant pendant l'inhalation. Le patient devrait être assis en position droite pendant l'inhalation. L'inhalation devrait se faire en utilisant un rythme respiratoire normal sans interruption. Le nébuliseur doit être nettoyé et stérilisé selon les instructions d'utilisation du nébuliseur correspondant. Dans une solution aqueuse, le colistiméthate sodique est hydrolysé en colistine, la substance active. Pour les précautions particulières d'élimination et manipulation des solutions reconstituées, voir rubrique 6.6. Si d'autres traitements sont en cours, ils doivent être pris dans l'ordre recommandé par le médecin. **Conversion des médicaments** Aussi voir au-dessus pour le tableau de conversion. **Contre-indications** Hypersensibilité à la colistiméthate sodique (colistine) ou à la polymyxine B. **Effets indésirables** Traitement systémique La probabilité d'effets indésirables peut être relatée à l'âge, la fonction rénale et l'état du patient. Avec des patients souffrant de mucoviscidose des cas neurologiques ont été rapportés chez 27% des patients. Ceux-ci sont généralement d'une nature légère et disparaissent pendant ou justement après le traitement. La neurotoxicité peut être associée avec un surdosage, avec le fait d'omettre de diminuer la dose chez les patients avec insuffisance rénale et dans le cas de l'utilisation concomitante d'agents bloquants le système neuromusculaire ou d'autres médicaments ayant des effets neurotoxiques analogues. La diminution de la dose peut diminuer les symptômes. Les effets peuvent inclure l'apnée, les troubles sensoriels transitoires (tels la paresthésie faciale et les vertiges) et, rarement, l'instabilité vasomotrice, la dysarthrie, les troubles de vision, la confusion ou la psychose. Des effets indésirables sur la fonction rénale ont été rapportés, généralement suite à l'utilisation d'une dose supérieure à celle recommandée chez les patients avec fonction rénale normale ou si l'on omet de diminuer la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou en cas d'usage concomitant avec d'autres médicaments néphrotoxiques. Les effets sont généralement réversibles si la thérapie est interrompue. Chez des patients souffrant de mucoviscidose, traités dans les limites de dosage recommandées, la néphrotoxicité semble apparaître assez rare (moins de 1%). Chez des patients hospitalisés souffrant d'une maladie grave (mais pas de mucoviscidose) des signes de néphrotoxicité ont été rapportés chez environ 20% de ces patients. Des réactions d'hypersensibilité, y compris les éruptions cutanées et la fièvre médicamenteuse, ont été rapportées. Si ces effets se manifestent, le traitement sera arrêté. Une irritation locale à l'endroit de l'injection peut se produire. Traitement par inhalation L'inhalation peut entraîner la toux ou des bronchospasmes. Des maux de gorge ou de la bouche ont été rapportés et sont peut-être dus à une infection par Candida albicans ou à une hypersensibilité. L'exanthème peut être aussi une indication d'hypersensibilité. Si ces effets se manifestent, le traitement sera arrêté. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk **NUMERO D'AUTORISATION DE LA MISE SUR LE MARCHE** Flacon de 1 million UI : BE272264 Flacon de 2 millions UI : BE272273 **Mode de délivrance** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de mise à jour du texte : 01/2020. Date d'approbation du texte :. 01/2020.

Teva Pharma Belgium - BE/RESP/20/0002 – 02.2020
Editeur responsable : TEVA Pharma Belgium nv - Laarstraat 16 - 2610 Wilrijk

# Le rôle d'ERBB4 dans le cancer

Lindsey Dugaucquier[1], Eline Feyen[1], Gilles W. De Keulenaer[1,2], Vincent F. Segers[1,3]
*1. Laboratorium Fysiofarmacologie, Universiteit Antwerpen*
*2. Cardiologie, ZNA Middelheim*
*3. Cardiologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen*

**La famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (ERBB), composée d'ERBB1, ERBB2, ERBB3 et ERBB4, joue un rôle majeur dans le développement de certaines tumeurs. Au sein de cette famille, ERBB4 semble être unique en son genre en raison de ses propriétés inhibitrices de la croissance. Son rôle dans le développement du cœur, du système nerveux et de la glande mammaire a déjà été largement étudié. Des travaux de recherche récents ont mis en évidence une activité antitumorale d'ERBB4. La quantité de données contradictoires à ce sujet reste cependant considérable. C'est la raison pour laquelle nous allons nous pencher de plus près sur le rôle d'ERBB4 dans la physiologie normale et dans les cancers du sein, du poumon, du côlon, de l'estomac, du pancréas, de la prostate, de la vessie et du cerveau, ainsi que dans le carcinome hépatocellulaire, le cholangiocarcinome et le mélanome. Une connaissance approfondie d'ERBB4 dans le cadre de la physiopathologie du cancer est importante non seulement pour le traitement des tumeurs, mais aussi des affections dans lesquelles ERBB4 joue un rôle majeur, comme les maladies cardiovasculaires.**

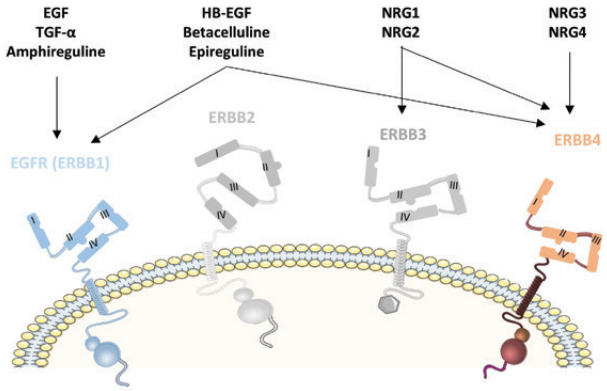
## *Introduction*

La famille des récepteurs à activité tyrosine kinase ERBB compte 4 membres, à savoir le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR; homologue 1 de l'oncogène viral de la leucémie érythroblastique [ERBB1]), ERBB2, ERBB3 et ERBB4 (**Figure 1**). Ces 30 dernières années, des chercheurs ont établi un lien entre plusieurs membres de la famille des ERBB, d'une part, et la cause et la progression de différentes maladies prolifératives (1, 2). La surexpression et l'activation des récepteurs ERBB sont souvent associées à une croissance tumorale avancée, ce qui s'est avéré pertinent pour le traitement des tumeurs mammaires et colorectales, entre autres (2). De petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase et des anticorps monoclonaux anti-ERBB1/ERBB2 ont alors été mis au point et utilisés avec succès dans le traitement de divers cancers (3). De nouvelles données révèlent en outre que des mutations somatiques d'ERBB2 et d'ERBB3 sont présentes dans de nombreuses tumeurs (4). Sur la base de ces données, la famille des récepteurs ERBB est associée à la prolifération cellulaire et à des processus oncogènes. Le récepteur ERBB4 est particulier, dans la mesure où il s'agit du seul membre de cette famille à posséder des propriétés inhibitrices de la croissance. Ainsi, ERBB4 freine la croissance et stimule la différenciation des cellules épithéliales de la glande mammaire (1, 2). En outre, le nombre de copies du gène ERBB4 est réduit dans plusieurs types de cancer, tels que les carcinomes pulmonaire, œsophagien, cervical et vésical. D'un autre côté, un nombre accru de copies du gène ERBB4 a été observé chez des patients atteints d'un adénocarcinome (**Figure 2**). L'analyse de différentes lignées de cellules tumorales a montré que l'ARNm d'ERBB4 n'est que rarement exprimé, contrairement à celui des 3 autres récepteurs ERBB. Des controverses subsistent toutefois à propos du rôle anti-oncogène ou pro-oncogène d'ERBB4,

*Lindsey Dugaucquier*

V2912F

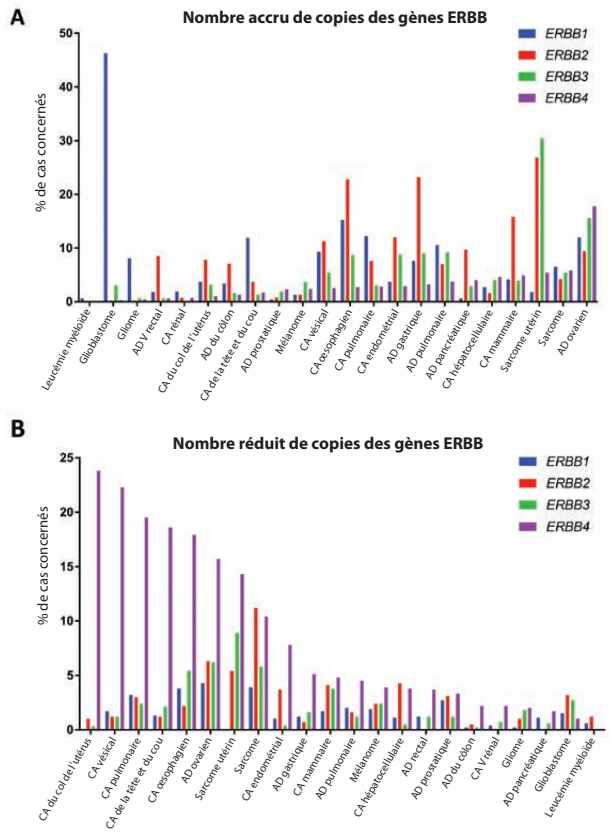
***Figure 1:***
*Les différents récepteurs ERBB et leurs ligands.*




ERBB1 et ERBB4 possèdent tous deux un domaine fonctionnel pour la liaison d'un ligand, ainsi qu'un domaine tyrosine kinase. En revanche, ERBB2 a un domaine de liaison au ligand défectueux, tandis qu'ERBB3 ne possède aucun domaine tyrosine kinase. La phosphorylation d'ERBB3 se fait par transphosphorylation via le domaine tyrosine kinase de son partenaire de dimérisation. Facteur de croissance épidermique (EGF); facteur de croissance transformant alpha (TGF-α); facteur de croissance épidermique liant l'héparine (HB-EGF); neuréguline (NRG).

***Figure 2:***
*Données du TCGA* (The Cancer Genome Atlas) *concernant le nombre de copies des gènes des récepteurs ERBB dans différentes formes de cancer.*

(A) Nombre de cas, par type de cancer, présentant un nombre accru de copies des gènes des différents récepteurs ERBB. (B) Nombre de cas, par type de cancer, présentant un nombre réduit de copies des gènes des différents récepteurs ERBB. Le seuil a été fixé à la délétion d'au moins 1 copie d'un récepteur ERBB donné. Carcinome (CA); adénome (AD).




lesquelles peuvent en partie s'expliquer par les différents ligands qui se lient à ERBB4, les nombreux sites de phosphorylation intracellulaire, la variation des voies de signalisation intracellulaires et la diversité des réactions à l'activation du récepteur dans différents types de cellules et à différents stades de la maladie (1).

## *Le rôle d'ERBB4 dans le développement embryonnaire et la physiologie de l'adulte*

ERBB4 joue un rôle majeur au cours du développement embryonnaire de nombreux organes. Il a ainsi été démontré qu'ERBB4 est indispensable au développement cardiaque normal: des souris sans ERBB4 sont décédées au 11e jour embryonnaire en raison d'anomalies dans le développement du cœur. La voie de signalisation ERBB4 est également essentielle pour de nombreux processus biologiques du neurodéveloppement, notamment la migration neuronale, le développement des cellules dendritiques et gliales, la myélinisation des axones et la conduction, ainsi que le fonctionnement des neurotransmetteurs (1, 5, 6).

Les données du projet GTEx (*Genotype-Tissue Expression*) montrent que dans des tissus humains tels que le cerveau, le tissu mammaire, les grandes artères, le cœur, les reins, les testicules et la thyroïde, l'expression d'ARNm d'ERBB4 est particulièrement élevée. L'expression d'ERBB2 dans le système cardiovasculaire est similaire à celle d'ERBB4, tandis que l'expression d'ERBB3 est nettement plus faible. Par ailleurs, ERBB4 et son ligand, la neuréguline-1 (NRG1), sont tous deux fortement exprimés dans différentes parties du système nerveux central. Une expression réduite d'ERBB4 est associée à la schizophrénie dans des modèles de souris transgéniques (6).

ERBB1, ERBB2 et ERBB3 stimulent la prolifération des cellules épithéliales mammaires pendant la puberté et/ou la grossesse. ERBB4 fait en revanche figure d'exception parmi les récepteurs ERBB dans la mesure où il ne contribue pas à la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales, mais induit la différenciation de ces cellules pendant la grossesse et lors d'expériences *in vitro*. L'analyse de tissu mammaire d'humains, de souris et de rats révèle que l'expression d'ERBB4 est la plus faible pendant la prolifération des cellules épithéliales (puberté et début de grossesse) et la plus forte au cours de la différenciation des cellules épithéliales (fin de grossesse et début de l'allaitement) (7). Globalement, on constate donc qu'ERBB4 régit principalement la différenciation, et non la prolifération, de l'épithélium mammaire.

Il a également été démontré que dans le cœur, la signalisation NRG1/ERBB4 constitue un important régulateur de l'homéostasie cardiaque. La NRG1 sécrétée par les cellules endothéliales est ainsi capable d'induire l'activation paracrine des récepteurs ERBB4 sur les cardiomyocytes et les fibroblastes. Ces 15 dernières années, de solides éléments ont également mis un évidence un rôle protecteur de la NRG1 dans le système cardiovasculaire, et la plupart de ces propriétés protectrices sont médiées par l'activation des récepteurs ERBB4 (3, 8, 9). La NRG1 est actuellement aussi testée dans des essais cliniques de phase III pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (NCT03388593).

Récemment, des propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrotiques de la signalisation NRG1/ERBB4 ont également été mises en lumière (10). Cette action anti-inflammatoire d'ERBB4 peut probablement contribuer à ses propriétés inhibitrices de la croissance pendant le développement du cancer, puisque l'inflammation chronique des tissus est un facteur de risque d'apparition de différents types de cancer.

## *Variantes génétiques d'ERBB4 et cancer*

Chez l'humain, certaines variantes génétiques du récepteur ERBB4 augmentent le risque de cancer du sein. Les SNP rs62626348 et rs13393577, situés dans ERBB4, sont ainsi associés à un risque accru de cancer du sein (11).

Un certain nombre de mutations somatiques d'ERBB4 ont également été décrites dans le cancer du poumon non à petites cellules. Les mutations Y285C, D595V, D931Y et K935I d'ERBB4 ont été associées à une activation basale et ligand-induite accrue d'ERBB4 (12). Des polymorphismes d'ERBB4 (les SNP rs6747637, rs6740117 et rs6742399) ont, quant à eux, été mis en lien avec un risque accru de cancer du poumon, ce qui suggère que des mutations des cellules germinales dans ERBB4 conduisent au développement du cancer du poumon (13). Il s'agit de données récentes et pour l'instant, on ignore encore si ces polymorphismes activent ou désactivent le récepteur ERBB4.

Partout dans le monde, les taux de morbidité et de mortalité du cancer de l'estomac sont élevés. Si de nombreuses études ont été publiées sur l'influence d'ERBB2 et d'ERBB3 dans le cancer de l'estomac, le rôle d'ERBB4 dans ce type de cancer est en revanche moins bien connu. Le séquençage de 294 échantillons de tumeurs gastriques a permis de détecter des mutations du gène ERBB4 dans 6,8% de ces échantillons. L'une de ces mutations, ERBB4 p.R50C, avait déjà été observée auparavant dans des mélanomes (14). Le cancer de l'estomac est cependant une maladie très hétérogène et des recherches complémentaires dans ce domaine sont indispensables.

## *Effets d'ERBB4 inhibant la croissance tumorale*

La plupart des études publiées, principalement sur des cancers courants comme le carcinome mammaire et colorectal (CCR), indiquent qu'ERBB4 inhibe ou n'influence pas la croissance tumorale (1).

Il est bien connu que la famille des récepteurs ERBB joue un rôle dans la croissance des cellules épithéliales mammaires, ainsi que dans les transformations malignes et la progression tumorale (2). Le récepteur ERBB4 fait ici figure d'exception, puisque son activation favorise l'inhibition de la croissance tumorale et entraîne la différenciation des cellules épithéliales du sein (2). D'autres études ont également montré que l'activation d'ERBB4 peut induire l'apoptose des cellules du cancer du sein.

Le rôle d'ERBB4 en tant que cible dans le cancer du côlon est largement méconnu. Dans tous les ensembles de données du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) concernant le CCR, les mutations non synonymes d'ERBB4 prédominaient (7,5-11%), sans amplification ni suppression. Cela suggère que la surexpression d'ERBB4 n'est pas due à une duplication génique, mais à des changements survenant au niveau de la transcription et/ou de la stabilité des protéines (15). Cela indique qu'une surexpression d'ERBB4 n'est pas le principal facteur favorisant la croissance tumorale dans le CCR. Même après analyse de l'ensemble de données du transcriptome des centres Vanderbilt/MCC, aucune influence de l'expression d'ERBB4 sur les traitements et/ou résultats cliniques

n'a été observée (15). Une analyse complémentaire des variantes génétiques au niveau de la région promotrice d'ERBB4 dans des échantillons de CCR a permis de déceler la présence d'un allèle 782T (au lieu de l'allèle 782G), ce qui se traduit par une plus faible activité promotrice ainsi que par un risque accru de CCR et de cancer du sein (11). Cela signifie qu'une activité promotrice réduite d'ERBB4 peut augmenter le risque de CCR.

## *Effets d'ERBB4 favorisant la croissance tumorale*

Contrairement aux travaux cités précédemment, quelques études indiquent qu'ERBB4 pourrait avoir un effet stimulant sur la croissance de certains cancers et cellules tumorales (1).

Une étude a ainsi montré que l'expression de l'ARNm d'ERBB4 et les niveaux de protéine ERBB4 sont élevés à tous les stades du CCR, ce qui suggère que la surexpression d'ERBB4 est impliquée dans la croissance tumorale (15). On peut affirmer que dans le cadre du CCR, l'implication d'ERBB4 dans la croissance et la progression tumorales fait l'objet de vives controverses. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le rôle d'ERBB4 dans le CCR diffère selon le sous-type. Toutefois, rien ne permet actuellement de le confirmer avec certitude.

Le mélanome est un autre cancer dans lequel ERBB4 peut exercer des effets favorisant la croissance tumorale. Il s'agit d'un cancer de la peau mortel à fort potentiel métastatique, dont l'incidence est en hausse dans le monde occidental. Il a été démontré que des mutations d'ERBB4 peuvent agir comme des facteurs oncogènes dans la mélanome (16) et être présentes chez 12 à 19% des patients (17). Des études réalisées par la suite ont cependant montré que les mutations d'ERBB4 dans le mélanome sont moins fréquentes qu'on ne le pensait initialement, voire même absentes dans certaines populations spécifiques (18, 19). C'est la raison pour laquelle il est extrêmement important de mener davantage d'études sur le rôle controversé d'ERBB4 dans le mélanome.

## *Pertinence pronostique de l'expression d'ERBB4 dans les tumeurs*

De manière générale, les données relatives à la pertinence pronostique de l'expression d'ERBB4 dans les tumeurs indiquent un effet neutre ou un meilleur pronostic en cas de niveaux d'expression plus élevés. Il a par exemple été démontré que l'expression d'ERBB4 dans le cancer des voies biliaires est associée à une meilleure survie (20), tandis qu'une étude récente réalisée dans une population iranienne n'a trouvé aucune association significative entre les polymorphismes d'ERBB4 et le risque de cancer de la prostate (1, 21).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, ERBB1 et ERBB2 sont souvent surexprimés, ce qui est associé à un mauvais pronostic. En revanche, l'expression d'ERBB4 est généralement considérée comme un marqueur de pronostic favorable. En général, l'expression d'ERBB4 dans les cellules du cancer du sein est nettement inférieure à celle d'ERBB1 et d'ERBB2 (22).

Aux États-Unis, le cancer du pancréas est la 4e cause de mortalité par cancer et a un mauvais pronostic dans la plupart des cas (23). Des études récentes sur le rôle d'ERBB4 dans ce type de cancer suggèrent une action plutôt antitumorale. L'expression d'ERBB4 dans les cancers du pancréas humains semble être faible (23). En outre, la transcription d'ERBB4 diminue aux stades précoces du développement du cancer du pancréas, ce qui indique qu'une perte d'expression d'ERBB4 peut favoriser la croissance tumorale (23).

Le rôle d'ERBB4 dans le cancer de la vessie semble également assez limité et les éléments probants disponibles indiquent principalement un pronostic plus favorable en cas de niveaux d'expression d'ERBB4 plus élevés. Ainsi, une surexpression d'ERBB4 pourrait contribuer à un meilleur pronostic chez les patients atteints d'un cancer de la vessie (24), tandis qu'une faible expression d'ERBB4 est associée à des tumeurs vésicales invasives et à une durée de survie nettement plus courte (25).

Par ailleurs, on sait déjà qu'ERBB4 joue un rôle crucial dans le développement et l'homéostasie du cerveau. En revanche, le rôle d'ERBB4 dans le cancer du cerveau, et plus particulièrement dans le glioblastome, doit encore être étudié de façon approfondie. De manière générale, de faibles niveaux d'expression des récepteurs ERBB sont observés chez les patients atteints d'un glioblastome; cela dit, dans 11% des cas, une activité accrue d'ERBB4 a été associée à une durée de survie plus courte (26). Dès lors, malgré les faibles niveaux d'expression de l'ARNm d'ERBB4 chez les patients souffrant d'un glioblastome, une activité accrue d'ERBB4 peut avoir un potentiel pronostique et/ou thérapeutique.

## *Rôle d'ERBB4 dans le système immunitaire*

La croissance tumorale s'accompagne d'un affaiblissement du système immunitaire, ce qui permet aux cellules tumorales de le contourner. Les molécules de signalisation

***Tableau 1:***
*Traitements anticancéreux ciblant les récepteurs ERBB.*

| Nom | Réversibilité | ERBB1 | ERBB2 | ERBB3 | ERBB4 | Autres |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Inhibiteurs de tyrosine kinase*** | | | | | | |
| Afatinib | *Non* | x | x | | x | |
| Dacomitinib | *Non* | x | x | | x | |
| Erlotinib | *Oui* | x | | | | |
| Géfitinib | *Oui* | x | | | | |
| Ibrutinib | *Non* | | x | | x | BTK |
| Nératinib | *Non* | x | x | | x | |
| Lapatinib | *Oui* | x | x | | | |
| Vandétanib | | x | | | | |
| ***Anticorps*** | | | | | | |
| Ado-trastuzumab emtansine | | | x | | | |
| Cétuximab | | x | | | | |
| Panitumumab | | x | | | | |
| Patritumab | | | | x | | |
| Pertuzumab | | | x | | | |
| Trastuzumab | | | x | | | |

BTK: tyrosine kinase de Bruton

***Tableau 2:***
*Effets inhibiteurs et stimulants de l'activation d'ERBB4 sur la croissance tumorale.*

| Type de cellule | Lignée cellulaire | Inhibition de la croissance | Stimulation de la croissance |
|---|---|---|---|
| Cancer du sein | MCF7, SKBr3 | Surexpression d'ERBB4 | |
| Cancer de l'ovaire | SKOv3 | Surexpression d'ERBB4 | |
| CHC | Huh-7, QGY-7703 | Dépendant de P53 | |
| Cancer du pancréas | CaPan-1, HPAC, MIA, PaCa-2, PANC-1 | La surexpression d'ERBB4 inhibe la prolifération | |
| Cancer de la prostate | LNCAP, PC3 | Surexpression d'ERBB4 | |
| Cellule mésenchymateuse | | Dépendant de l'ICD d'ERBB4 | |
| Cancer du sein | MCF7, T47D | | Croissance cellulaire |
| Cancer de l'ovaire | OVCAR-3 | | Dépendant de Cyt1 |
| Carcinome endométrial | KLE | | Dépendant de Wnt5A |
| CCR | H716E | | Dépendant de Wnt5A |
| Cancer de l'estomac | SGC-7901, MNK-45 | | Dépendant de PI3K/Akt |
| Cancer du poumon | H661, H522 | | Dépendant de Wnt5A |

*CHC*: carcinome hépatocellulaire
CCR: carcinome colorectal

qui activent ou répriment le système immunitaire peuvent donc également influencer la croissance tumorale. Les recherches sur le rôle d'ERBB4 dans les cellules immunitaires sont relativement récentes. La première étude à s'être penchée sur l'expression d'ERBB4 dans les cellules immunitaires a montré qu'une sous-expression de cette protéine dans les cellules mononucléées du sang périphérique, les lymphocytes T, les monocytes et les lymphocytes B est associée à la sclérose en plaques (27). Plus

récemment, il a été démontré qu'ERBB4 joue un rôle fonctionnel dans les cellules immunitaires: l'activation des récepteurs ERBB4 induit l'apoptose des macrophages dans un modèle murin de colite (28). Dans un modèle murin de fibrose cardiaque et de fibrose cutanée, nous avons constaté que l'activation des récepteurs ERBB4 sur les macrophages entraîne une diminution de l'inflammation et de la fibrose (10). Une autre étude intéressante a montré que la NRG1 stimule la production d'interleukine-10 (IL-10) par les cellules immunitaires, un processus médié par l'activation des récepteurs ERBB2/ERBB4 (29). Il a également été démontré que l'IL-10 peut inhiber la croissance tumorale (30) et donc médier certaines des propriétés inhibitrices d'ERBB4. La recherche sur le rôle d'ERBB4 dans le système immunitaire bat son plein.

## *Conclusions et perspectives*

La signalisation d'ERBB4 est extrêmement complexe en raison de l'implication de différents ligands naturels, partenaires de dimérisation, sites de phosphorylation et voies de signalisation en aval. Le récepteur ERBB4 est exprimé dans différentes tumeurs et lignées cellulaires tumorales, mais les éléments probants concernant son potentiel en tant que facteur oncogène sont limités, contrairement aux autres récepteurs ERBB. Certains inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent bloquer l'activation d'ERBB4 (**Tableau 1**), mais il n'existe à ce jour encore aucun inhibiteur spécifique d'ERBB4. Par conséquent, les petites molécules ou les anticorps ayant une action inhibitrice spécifique sur ERBB4 sont essentiels pour élargir nos connaissances sur le rôle de ce récepteur dans le cancer. Des études *in vitro* réalisées avec des lignées de cellules cancéreuses exprimant ERBB4 ont révélé que son inhibition peut ralentir la croissance tumorale. Inversement, lorsqu'ERBB4 était surexprimé de manière exogène, la croissance de la plupart des lignées cellulaires était inhibée (**Tableau 2**). Les preuves actuelles de la capacité d'ERBB4 à agir comme un proto-oncogène reposent principalement sur l'association avec d'autres récepteurs ERBB. Les études précliniques sur l'impact de la surexpression du récepteur ERBB4 natif ou muté dans le cancer sont donc essentielles pour évaluer le développement et la progression de différents types de cancer. Sur la base de nos connaissances actuelles, on estime que la croissance des tumeurs de la glande mammaire et du carcinome hépatocellulaire pourrait être inhibée au moyen d'agonistes d'ERBB4. Les tumeurs les plus susceptibles d'être inhibées par des antagonistes d'ERBB4 sont le mélanome et le CCR. Cependant, à l'heure actuelle, les données relatives à la réaction de différentes lignées de cellules tumorales à l'activation ou à l'inhibition d'ERBB4 sont insuffisantes. Et les futurs travaux de recherche nous fourniront de précieuses informations qui nous permettront d'élargir nos connaissances sur le rôle d'ERBB4 en cancérologie.


Références

1. Segers VFM, Dugaucquier L, Feyen E, Shakeri H, De Keulenaer GW. The role of ErbB4 in cancer. Cell Oncol (Dordr) 2020.
2. Muraoka-Cook RS, Feng S-M, Strunk KE, Earp HS, 3rd. ErbB4/HER4: role in mammary gland development, differentiation and growth inhibition. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2008;13(2):235-46.
3. Vermeulen Z, Segers VF, De Keulenaer GW. ErbB2 signaling at the crossing between heart failure and cancer. Basic Res Cardiol 2016;111(6):60.
4. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature 2018;554(7691):189-94.
5. Tidcombe H, Jackson-Fisher A, Mathers K, Stern DF, Gassmann M, Golding JP. Neural and mammary gland defects in ErbB4 knockout mice genetically rescued from embryonic lethality. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003;100(14):8281-6.
6. Deng C, Pan B, Engel M, Huang XF. Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment: potential therapeutic targets in a schizophrenia candidate signalling pathway. Psychopharmacology (Berl) 2013;226(2):201-15.
7. Schroeder JA, Lee DC. Dynamic expression and activation of ERBB receptors in the developing mouse mammary gland. Cell Growth Differ. 1998;9(6):451-64.
8. Shakeri H, Gevaert AB, Schrijvers DM, De Meyer GRY, De Keulenaer GW, Guns PDF, et al. Neuregulin-1 attenuates stress-induced vascular senescence. Cardiovasc Res 2018.
9. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. Circulation research 2010;106(1):35-46.
10. Vermeulen Z, Hervent AS, Dugaucquier L, Vandekerckhove L, Rombouts M, Beyens M, et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. American journal of physiology Heart and circulatory physiology 2017;313(5):H934-H45.
11. Rokavec M, Justenhoven C, Schroth W, Istrate MA, Haas S, Fischer HP, et al. A novel polymorphism in the promoter region of ERBB4 is associated with breast and colorectal cancer risk. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2007;13(24):7506-14.
12. Kurppa KJ, Denessiouk K, Johnson MS, Elenius K. Activating ERBB4 mutations in non-small cell lung cancer. Oncogene 2016;35(10):1283-91.
13. Zhang Y, Zhang L, Li R, Chang DW, Ye Y, Minna JD, et al. Genetic variations in cancer-related significantly mutated genes and lung cancer susceptibility. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017;28(7):1625-30.
14. Chen K, Yang D, Li X, Sun B, Song F, Cao W, et al. Mutational landscape of gastric adenocarcinoma in Chinese: implications for prognosis and therapy. Proceedings of the National Academy of Sciences 2015;112(4):1107-12.
15. Williams CS, Bernard JK, Demory Beckler M, Almohazey D, Washington MK, Smith JJ, et al. ERBB4 is over-expressed in human colon cancer and enhances cellular transformation. Carcinogenesis 2015;36(7):710-8.
16. Prickett TD, Agrawal NS, Wei X, Yates KE, Lin JC, Wunderlich JR, et al. Analysis of the tyrosine kinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4. Nature genetics 2009;41(10):1127-32.
17. de Unamuno Bustos B, Murria Estal R, Pérez Simó G, de Juan Jimenez I, Escutia Muñoz B, Rodríguez Serna M, et al. Towards Personalized Medicine in Melanoma: Implementation of a Clinical Next-Generation Sequencing Panel. Sci Rep 2017;7(1):495.
18. Zhou QM, Li W, Guan YX, Zhang X, Chen XC, Ding Y, et al. The absence of the ERBB4 hotspot mutations in melanomas in patients from southern China. Chin J Cancer 2013;32(7):410-4.
19. Manca A, Lissia A, Cossu A, Rubino C, Ascierto PA, Stanganelli I, et al. Mutations in ERBB4 may have a minor role in melanoma pathogenesis. The Journal of Investigative Dermatology 2013;133(6):1685.
20. Pellat A, Vaquero J, Fouassier L. Role of ErbB/HER family of receptor tyrosine kinases in cholangiocyte biology. Hepatology 2018;67(2):762-73.
21. Hashemi M, Moradi N, Rezaei M, Sanaei S, Ziaee S, Narouie B, et al. ERBB4 gene polymorphisms and the risk of prostate cancer in a sample of Iranian Population. Cellular and Molecular Biology 2016;62(10):43-8.
22. Chuu C-P, Chen R-Y, Barkinge JL, Ciaccio MF, Jones RB. Systems-level analysis of ErbB4 signaling in breast cancer: a laboratory to clinical perspective. Molecular cancer research 2008;6(6):885-91.
23. Mill CP, Gettinger KL, Riese II DJ. Ligand stimulation of ErbB4 and a constitutively-active ErbB4 mutant result in different biological responses in human pancreatic tumor cell lines. Experimental cell research 2011;317(4):392-404.
24. Memon AA, Sorensen B, Melgard P, Fokdal L, Thykjaer T, Nexo E. Expression of HER3, HER4 and their ligand heregulin-4 is associated with better survival in bladder cancer patients. British journal of cancer 2004;91(12):2034-41.
25. Kassouf W, Black PC, Tuziak T, Bondaruk J, Lee S, Brown GA, et al. Distinctive expression pattern of ErbB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer. The Journal of urology 2008;179(1):353-8.
26. Donoghue JF, Kerr LT, Alexander NW, Greenall SA, Longano AB, Gottardo NG, et al. Activation of ERBB4 in glioblastoma can contribute to increased tumorigenicity and influence therapeutic response. Cancers 2018;10(8):243.
27. Tynyakov-Samra E, Auriel E, Levy-Amir Y, Karni A. Reduced ErbB4 expression in immune cells of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis International 2011;2011.
28. Schumacher MA, Hedl M, Abraham C, Bernard JK, Lozano PR, Hsieh JJ, et al. ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation. Cell Death & Disease 2017;8(2):e2622.
29. Kataria H, Alizadeh A, Shahriary GM, Saboktakin Rizi S, Henrie R, Santhosh KT, et al. Neuregulin?1 promotes remyelination and fosters a pro?regenerative inflammatory response in focal demyelinating lesions of the spinal cord. Glia 2018;66(3):538-61.
30. Lee B-R, Kwon B-E, Hong E-H, Shim A, Song J-H, Kim H-M, et al. Interleukin-10 attenuates tumour growth by inhibiting interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 signalling in myeloid-derived suppressor cells. Cancer letters 2016;381(1):156-64.

| Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/dose | Prix public | Intervention pour le patient [4] | |
|---|---|---|---|
| | | Actif | BIM |
| 120 doses | 32,43 € | 8,63 € | 5,13 € |
| 3 x 120 doses | 73,18 € (grand cond.) | 12,10 € (grand cond.) | 8,00 € (grand cond.) |

**INFORMATIONS ESSENTIELLES : 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Symbicort Turbohaler 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque dose délivrée (la dose qui sort de l'embout buccal) contient 160 microgrammes/inhalation de budésonide et 4,5 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose mesurée contient 200 microgrammes/inhalation de budésonide et 6 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Excipient à effet notoire 730 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation. Poudre blanche. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Asthme** Symbicort Turbohaler est indiqué chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'usage d'une combinaison (un corticostéroïde inhalé et un agoniste $\beta_2$-adrénergique à longue durée d'action) est indiqué : - soit chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes $\beta_2$-adrénergiques à courte durée d'action utilisés « quand nécessaire » ; - soit chez des patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes $\beta_2$-adrénergiques à longue durée d'action. **Maladie pulmonaire chronique obstructive (BPCO)** Symbicort Turbohaler est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus, pour le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO avec un volume maximal expiré en une seconde (FEV1) < à 70% de la valeur normale prédite (après utilisation d'un bronchodilatateur) et avec un antécédent d'exacerbations en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs (voir aussi rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **4.2. Posologie et mode d'administration** Voie d'administration : voie inhalée. Posologie **Asthme** Symbicort n'est pas destiné au traitement initial de l'asthme. La posologie des composants de Symbicort est déterminée sur base individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il faudra en tenir compte non seulement lorsque l'on commence un traitement avec une combinaison, mais également lorsque la dose d'entretien est adaptée. Si un patient individuel devait avoir besoin d'une combinaison de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant la combinaison, il faudra prescrire les doses appropriées d'agonistes $\beta_2$-adrénergiques et/ou de corticostéroïdes dans des inhalateurs séparés. La dose doit être ajustée à la plus petite dose possible qui permette un contrôle efficace des symptômes. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le médecin, afin que la posologie de Symbicort reste optimale. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec uniquement un corticostéroïde inhalé. Il existe deux stratégies de traitement par Symbicort: **A. Symbicort traitement d'entretien** : Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise. **B. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes** : Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. **A. Symbicort traitement d'entretien** Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide, en tant que médicament de crise. Doses recommandées : Adultes (18 ans et plus) : 1-2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour maximum. Adolescents (12-17 ans) : 1-2 inhalations deux fois par jour. Dans la pratique de tous les jours, lorsque l'on obtient le contrôle des symptômes avec une administration biquotidienne, une adaptation à la plus petite dose efficace pourrait inclure un passage à une seule administration par jour de Symbicort, lorsque selon l'avis du prescripteur un bronchodilatateur à longue durée d'action en combinaison avec un corticostéroïde inhalé est nécessaire pour maintenir le contrôle. L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. Enfants (6 ans et plus) : Une dose plus faible (80 microgrammes/inhalation) est disponible pour les enfants de 6 ans : Etant donné que les limitées, Symbicort n'est pas de moins de 6 ans. **B. d'entretien et des symptômes** d'entretien quotidienne de Symbicort, en cas de besoin, symptômes. Il faut conseiller disposition Symbicort en tant les patients prenant Symbicort symptômes, l'utilisation bronchoconstriction induite l'effort doit être discutée l'utilisation recommandée doit des besoins. En cas de besoin sans besoin correspondant corticostéroïdes par inhalation, traiter les symptômes doit être envisager un traitement par Symbicort chez les patients insuffisant et qui nécessite de crise; - des antécédents requérant une intervention surveiller étroitement les effets dose chez les patients qui nombre élevé d'inhalations pour le traitement des recommandées : Adultes et dose d'entretien inhalations par jour, soit une 2 inhalations le matin ou le dose d'entretien de 2 peut être indiquée. Si symptômes, les patients supplémentaire. Si les quelques minutes, une encore conseillée. Ne jamais prise. Une dose totale de plus généralement pas nécessaire. aller jusqu'à 12 inhalations limitée. Il est fortement prennent chaque jour plus de médecin. Ces patients doivent médical et leur traitement reconsidéré. Enfants en traitement d'entretien et des pas recommandé pour recommandées : Adultes : 2 **Information générale** Groupes pas d'exigence spécifique personnes âgées. On ne relatives à l'usage de dont l'activité hépatique ou budésonide et le formotérol métabolisation au niveau du exposition plus importante cirrhose sévère du foie. Mode pour un usage correct L'inhalateur est actionné par le que, lorsque le patient inhale substance suivra la direction respiratoires. **N.B.** : Il est les instructions suivantes : - lire dans la notice accompagnant Turbohaler ; - inspirer avec l'embout buccal afin d'assurer dose au niveau des poumons l'embout buccal ; - replacer Symbicort Turbohaler après avec de l'eau après avoir de minimiser le risque de l'oropharynx. En cas de patients doivent également se après les inhalations traitement des symptômes. Il perçoive ni ne sente le goût l'inhalateur Symbicort la faible quantité de substance **indications**: Hypersensibilité l'excipient mentionné à la du RCP (le lactose, qui protéines lactiques). **4.4.** Symbicort contient à la fois du peut se produire des effets que ceux qui ont été composants. On n'a pas ces effets indésirables suite à ces deux composants. Les fréquents liés au médicament pharmacologiquement adrénergique, tels que sont relativement légers et quelques jours de traitement. au budésonide ou au dessous, classés par classe fréquence. Les fréquences répertoriées comme suit: très 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 000 à < 1/1 000) et très rare (< **systèmes d'organes indésirables**. **Classe de** et infestations - Fréquent: niveau de l'oropharynx, atteints de BPCO). **Classe de** du système immunitaire - Rare: immédiate et retardée, par prurit, dermatite, angioedème **Classe de systèmes** endocriniennes - Très rare: suppression surrénale, retard densité minérale osseuse. Troubles du métabolisme Hypokaliémie; Très rare: **systèmes d'organes**: fréquent: Agressivité, anxiété, troubles du sommeil; changements du chez les enfants). **Classe de** du système nerveux - Fréquent: Peu fréquent: Vertiges; Très **de systèmes d'organes**: Affections oculaires - Peu fréquent: Vision floue (voir également rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP); Très rare: Cataracte et glaucomes. **Classe de systèmes d'organes**: Affections cardiaques - Fréquent: Palpitations; Peu fréquent: Tachycardie; Rare: Arythmies cardiaques, comme une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles; Très rare: Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc. **Classe de systèmes d'organes**: Affections vasculaires - Très rare: Tension instable. **Classe de systèmes d'organes**: Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales - Fréquent: Légère irritation de la gorge, toux, voix rauque; Rare: Bronchospasme. **Classe de systèmes d'organes**: Affections gastro-intestinales - Peu fréquent: Nausées. **Classe de systèmes d'organes**: Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Peu fréquent: Ecchymoses. **Classe de systèmes d'organes**: Affections musculo-squelettiques et systémiques - Peu fréquent: Crampes musculaires. L'infection par candida au niveau de l'oropharynx est due à la déposition du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose d'entretien minimisera le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Si un muguet se développe au niveau de l'oropharynx, les patients doivent aussi rincer leur bouche avec de l'eau après les inhalations « à la demande ». Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du "wheezing" (respiration difficile avec bruit sifflant) et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. Symbicort doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de la capacité à s'adapter au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux stéroïdes et de la sensibilité individuelle. Un traitement par agonistes $\beta_2$-adrénergiques peut se traduire par une augmentation des taux d'insuline, des acides gras libres, du glycérol, et des corps cétoniques dans le sang. Population pédiatrique Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes à inhaler (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance; EUROSTATION II; Place Victor Horta, 40/ 40; B-1060 Bruxelles; Site internet: www.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. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**: AstraZeneca nv/sa, Alfons Gossetlaan 40 boite 201, 1702 Groot-Bijgaarden, Belgique; Tel. +32 (0)2/370 48 11. **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**: BE220534. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE**: Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**: Date de mise à jour du texte : 07/2019. Date de l'approbation du texte : 06/2020. #INAMI website - http://www.inami.fgov.be-01/07/2020.

**RÉFÉRENCES: 1.** SmPC Symbicort® 160/4.5 TBH, latest version. **2.** Adapted from GINA 2020 https://ginasthma.org/, last visit 27/04/2020.

*Une dose faible d'ICS-formotérol est le traitement de secours préféré pour les patients ayant une prescription en traitement d'entretien et de secours.

NS ID BE-2158-Revision date 08/2020-LB Local code 821

*Il n'est jamais trop tard pour apprendre à (bien) lire…*

# Le questionnaire – partie 1: Comment l'utiliser?

Charlotte Beaudart, Médéa Locquet, Olivier Bruyère
*Unité de soutien méthodologique en épidémiologie et en biostatistiques, CHU Sart Tilman, ULg*

**Pour obtenir des réponses, rien n'est plus naturel que de poser des questions. L'enquête par questionnaire est, à ce titre, un moyen pratique pour collecter rapidement des informations et un outil efficace d'aide à la décision. Cette méthode est fréquemment utilisée en recherche en médecine. C'est pourquoi nous avons décidé de traiter le sujet.**

*Charlotte Beaudart*

*Médéa Locquet*

*Olivier Bruyère*

## *Partons d'une question pratique*

Depuis l'apparition de la pandémie de coronavirus, plusieurs équipes scientifiques se sont inquiétées de l'impact psychologique et émotionnel que pouvait avoir cette pandémie sur la population générale, mais également sur certains groupes de la population particulièrement concernés, comme, par exemple, le personnel médical travaillant dans des services des soins intensifs et d'urgence. Afin de pouvoir évaluer cet impact, les équipes de recherche n'ont eu d'autres choix que de procéder à la récolte des données par questionnaire. En effet, un construit tel qu'une évaluation psychique et émotionnelle ne peut s'évaluer à travers un outil de mesure objectif et est donc généralement évalué par l'utilisation d'un questionnaire.

## *Collecter les données, avec un objectif*

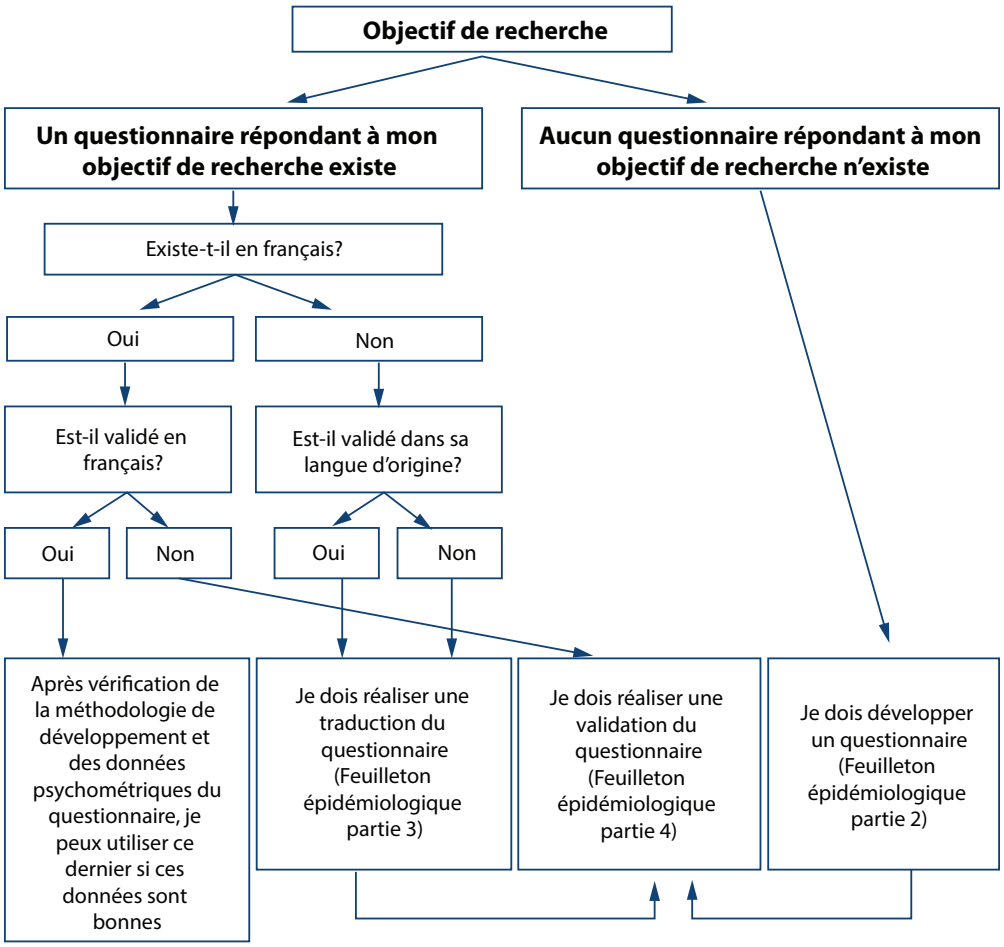
Les questionnaires sont des outils de récolte des données très largement utilisés en raison de leur facilité d'application et leur large diversité d'objectifs et de formats.

Ainsi, un questionnaire peut avoir un **objectif évaluatif**, comme c'est le cas dans notre exemple ci-dessus, où l'idée sera «d'évaluer» un construit (c'est-à-dire, l'impact émotionnel et psychique). A côté de cela, un questionnaire peut également être diagnostic, en remplacement d'un diagnostic clinique plus complexe, par exemple. En effet, bien souvent, des questionnaires sont développés en alternative à un instrument de mesure «*gold standard*» ou à un test diagnostique. Un exemple classique est le développement d'un questionnaire visant à mesurer le niveau d'activité physique. Ce questionnaire devra ensuite être testé pour sa sensibilité et spécificité par rapport au gold standard et donc, par exemple, par rapport à un *tracker* d'activité physique. Enfin, un questionnaire peut être développé dans un **but «prédictif»** avec donc une capacité à prédire certains évènements de santé (ex. aggravation d'un état clinique).

Outre différents objectifs, les questionnaires peuvent également avoir plusieurs formats et se présenter sous forme d'entretiens structurés, d'auto-questionnaires complétés par les participants directement avec ou sans aide des évaluateurs, ou encore sous format d'hétéro-questionnaire (questionnaire complété par une autre personne).

V2917F

*Figure 1: Enquête par questionnaire, dans quel cas de figure nous trouvons-nous?*




Enfin, les questionnaires peuvent être «**génériques**» ou **«spécifiques»**. Un questionnaire générique étudiera un construit (ex. la qualité de vie) de façon globale, pour tout type de population et différents types de pathologies et permettra ainsi de comparer les populations/pathologies entre elles. Un questionnaire spécifique, quant à lui, ciblera une population précise, soit une pathologie particulière ou un symptôme particulier.

## *Quatre cas de figure, en fonction de ce qui existe déjà…*

Revenons-en à notre exemple concernant l'évaluation de l'impact psychologique et émotionnel du coronavirus sur le personnel médical travaillant dans le secteur des soins intensifs et urgence. La première question à se poser lorsque l'on souhaite évaluer ce type de construit, c'est de savoir si un tel instrument existe déjà, est déjà disponible dans la littérature scientifique. Cette étape est essentielle et fondamentale, car les étapes de développement et de validation d'un questionnaire sont très chronophages et demandent une rigueur scientifique très importante. Il conviendra donc, avant de se lancer dans un tel travail, de vérifier qu'aucun autre questionnaire n'a déjà été développé à cet effet. À ce stade de recherche, quatre options seront donc possibles (**Figure 1**):

1) Un questionnaire visant à mesurer l'impact psychologique et émotionnel du Covid-19 chez le personnel médical travaillant aux soins intensifs et urgences **a déjà été développé, validé et est disponible dans la littérature scientifique en français**. Dans ce cas, il conviendra de trouver l'article scientifique développant la méthodologie de développement et de validation du questionnaire et de vérifier si cette dernière a été rigoureuse et pertinente. Il conviendra également de vérifier si les

propriétés psychométriques du questionnaire sont bonnes. Dans un tel cas, l'équipe de recherche pourra utiliser ce questionnaire en s'assurant auprès des auteurs qu'il est bien libre d'accès.

2) Un questionnaire visant à mesurer l'impact psychologique et émotionnel du Covid-19 chez le personnel médical travaillant aux soins intensifs et urgences **a déjà été développé, validé et est disponible dans la littérature, mais non pas en français, en anglais**. Dans ce cas, il conviendra de contacter les auteurs de l'article scientifique en leur demandant si le questionnaire n'a jamais été traduit en français. En cas de réponse positive, les auteurs pourront utiliser le questionnaire après avoir vérifié qu'une validation du questionnaire en langue française a été réalisée. En cas de réponse négative, l'équipe de recherche devra réaliser une traduction du questionnaire en français avant de pouvoir l'utiliser. La traduction scientifique d'un questionnaire est une procédure rigoureuse et les auteurs devront veiller à respecter l'ensemble des étapes afin de veiller à une traduction conforme du questionnaire. Nous aborderons ces différentes étapes dans nos prochains feuilletons épidémio-statistiques (*Le questionnaire - partie 3: Comment le traduire?*).

3) Un questionnaire visant à mesurer l'impact psychologique et émotionnel du Covid-19 chez le personnel médical travaillant aux soins intensifs et urgences **a déjà été développé, mais il n'a pas été validé**. Dans ce cas, les auteurs devront, après accord des auteurs de l'échelle, procéder à une validation de l'outil avant de pouvoir l'utiliser. Une fois encore, il conviendra de suivre une méthodologie scientifique rigoureuse, qui sera aussi abordée dans un prochain feuilleton (*Le questionnaire - partie 4: Comment le valider?*).

4) **Aucun questionnaire** visant à mesurer l'impact psychologique et émotionnel du Covid-19 chez le personnel médical travaillant aux soins intensifs et urgences **n'a encore été développé**. Dans ce cas, il conviendra de développer un nouveau questionnaire.
C'est ce quatrième cas de figure qui a été rencontré par l'équipe scientifique s'intéressant à l'impact psychologique et émotionnel du Covid-19 du personnel médical travaillant aux soins intensifs et urgence. En effet, cette pandémie étant une première mondiale, aucune recherche n'a déjà été menée dans cette thématique auparavant. Il existe, bien entendu, des questionnaires visant à évaluer l'état émotionnel du personnel médical travaillant dans ce secteur, mais aucun de ces questionnaires n'est suffisamment spécifique que pour pouvoir être appliqué au cas actuel généré par la crise du coronavirus.

Cette équipe scientifique a donc dû se lancer dans le développement d'un questionnaire. **Mais quelles ont été les démarches méthodologiques nécessaires à son développement?** C'est ce que nous proposons d'aborder dans la partie 2 de ce feuilleton épidémiologique (*Le questionnaire - partie 2: Comment le développer?*).

Retrouvez VCP sur internet !

**RESUME ABREGE DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT** Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli - EU/1/15/1043/003 1 stylo prérempli, EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) stylos préremplis (conditionnement multiple). Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie - EU/1/15/1043/005 1 seringue préremplie, EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) seringues préremplies (conditionnement multiple). Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, autres médicaments systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires, Code ATC : R03DX09. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Nucala 100 mg, solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab. Nucala 100 mg, solution injectable en seringue préremplie Chaque seringue préremplie de 1 ml contient 100 mg de mépolizumab. Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois. **Indications thérapeutiques** Nucala est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles . **Posologie et mode d'administration** Nucala doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Posologie *Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus* La dose recommandée de mépolizumab est de 100 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. Nucala est destiné à un traitement au long cours. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée par le médecin au minimum une fois par an, selon un rythme déterminé en fonction de la gravité de la maladie du patient et du niveau de contrôle des exacerbations. Populations spécifiques *Sujets âgés* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées. *Insuffisance rénale et hépatique* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique . *Population pédiatrique Enfants âgés de 6 ans à 11 ans* Nucala 100 mg solution injectable en stylo prérempli et Nucala 100 mg solution injectable en seringue préremplie ne sont pas indiqués pour l'administration dans cette tranche d'âge. La présentation sous forme de poudre pour solution injectable est appropriée pour l'administration dans cette population. La dose recommandée de mépolizumab est de 40 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines. *Enfants âgés de moins de 6 ans* La sécurité et l'efficacité du mépolizumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établi. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Le stylo prérempli ou la seringue préremplie doivent être utilisés seulement pour l'injection sous-cutanée. Nucala peut être auto-administré par le patient ou administré par un aidant sauf avis contraire du médecin prescripteur et sous réserve que le patient ou l'aidant soient formés aux techniques d'injection. En cas d'auto-administration, les sites d'injection recommandés sont l'abdomen ou la cuisse. Un aidant peut également injecter Nucala dans la partie supérieure du bras. Des instructions détaillées concernant l'administration par voie sous-cutanée de Nucala en stylo prérempli ou seringue préremplie sont disponibles dans les instructions d'utilisation de la notice. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Traçabilité Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés. Exacerbations d'asthme Le mépolizumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës d'asthme. Des symptômes liés à l'asthme ou des exacerbations peuvent survenir pendant le traitement. Les patients doivent prendre un avis médical si leur asthme reste non contrôlé ou s'aggrave après l'instauration du traitement. Corticoïdes Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par mépolizumab. Si une réduction des doses de corticoïdes est envisagée, celle-ci doit être progressive et réalisée sous le contrôle d'un médecin. Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à l'administration Des réactions systémiques immédiates et retardées, incluant des réactions d'hypersensibilité (telles que : anaphylaxie, urticaire, angiocœdème, éruption cutanée, bronchospasme, hypotension), ont été observées à la suite de l'administration de mépolizumab. Ces réactions apparaissent généralement dans les heures qui suivent l'administration, mais elles peuvent également survenir plus tardivement (en général après quelques jours). Ces réactions peuvent apparaître pour la première fois alors que le traitement a été initié depuis longtemps (voir rubrique « Effets indésirables »). En cas de réaction d'hypersensibilité, un traitement approprié adapté au contexte clinique doit être initié. Parasitoses Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines helminthoses. Les patients présentant une infestation à helminthes doivent être traités avant l'initiation du traitement. En cas d'infestation parasitaire au cours du traitement par mépolizumab et d'échec au traitement antiparasitaire administré, un arrêt temporaire du traitement doit être envisagé. Excipients Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour une dose de 100 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance *Adultes et adolescents* Lors des études cliniques contrôlées contre placebo menées chez des sujets atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été les céphalées (20%), les réactions au site d'injection (8%) et les dorsalgies (6%). Tableau des effets indésirables Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et leur fréquence de survenue observés chez des patients traités par 100 mg de mépolizumab par voie sous cutanée (n=263) au cours des études contrôlées contre placebo et à partir des notifications spontanées de pharmacovigilance depuis la commercialisation. Des données de sécurité sont disponibles à partir des études d'extension en ouvert chez les patients présentant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles (n=998) et traités pendant un temps médian de 2,8 ans (durée de traitement comprise entre 4 semaines et 4,5 ans). La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon les critères suivants : 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) ; et fréquence indéterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque classe-organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Classe organe:** Infections et infestations **Effets indésirables:** Infection pulmonaire **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Infection urinaire **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Pharyngite **Fréquence:** Fréquent • **Classe organe:** Affections du système immunitaire **Effets indésirables:** Réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques) * **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Anaphylaxie** **Fréquence:** Rare • **Classe organe:** Affections du système nerveux **Effets indésirables:** Céphalées **Fréquence:** Très fréquent • **Classe organe:** Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales **Effets indésirables:** Congestion nasale **Fréquence:** Fréquent • **Classe organe:** Affections gastro-intestinales **Effets indésirables:** Douleur abdominale haute **Fréquence:** Fréquent • **Classe organe:** Affections de la peau et du tissu sous-cutané **Effets indésirables:** Eczéma **Fréquence:** Fréquent • **Classe organe:** Affections musculo-squelettiques et systémiques **Effets indésirables:** Dorsalgies **Fréquence:** Fréquent • **Classe organe:** Troubles généraux et anomalies au site d'administration **Effets indésirables:** Réactions liées à l'administration (systémiques non-allergiques)*** **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Réactions locales au site d'injection **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Fièvre **Fréquence:** Fréquent * Des réactions systémiques, incluant des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportées avec une incidence comparable à celle du placebo. Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. ** Effet identifié dans le cadre des déclarations spontanées depuis la commercialisation. *** Les réactions systémiques non-allergiques liées à l'administration les plus fréquemment rapportées ont été des éruptions cutanées, des bouffées vaso-motrices et des douleurs musculaires ; ces manifestations ont été rapportées peu fréquemment et chez <1 % des sujets ayant reçu 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée. Description de certains effets indésirables *Réactions locales au site d'injection* Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence des réactions locales au site d'injection rapportée avec 100 mg de mépolizumab administré par voie sous-cutanée a été de 8 % et 3 % avec le placebo. Tous les évènements rapportés étaient sans gravité, d'intensité légère à modérée et la majorité d'entre eux s'est résorbée en quelques jours. Les réactions locales au site d'injection sont survenues principalement à l'instauration du traitement et au cours des 3 premières injections ; ces réactions ont été moins fréquemment rapportées au cours des injections suivantes. Les manifestations les plus fréquemment rapportées au cours de ces réactions ont été douleur, érythème, gonflement, démangeaisons et sensation de brûlure. Population pédiatrique Trente-sept adolescents (âgés de 12-17 ans) ont été inclus dans quatre études d'une durée de 24 à 52 semaines, contrôlées contre placebo (25 patients traités par mépolizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée). Trente-six patients pédiatriques (âgés de 6-11 ans) ont reçu du mépolizumab par voie sous-cutanée pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert. Après une interruption de traitement de 8 semaines, 30 de ces patients ont reçu du mépolizumab pendant 52 semaines supplémentaires. Le profil de sécurité était similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié. 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24 Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 08/2020 (v03) **MODE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **RÉFÉRENCES:** 1. Nucala SmPC **ABRÉVIATIONS: BIM**: Bénéficiaire intervention majorée, **SC**: sous-cutané.

PM-BE-MPL-ADVT-200006 - SEPTEMBRE 2020
ER: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium

| Nucala formes préremplies | | Prix Public [TVA incluse] | Intervention patient | |
|---|---|---|---|---|
| | | | BIM | Actif |
| STYLO | 1x 1ml | 1105,63 € | 8,00 € | 12,10 € |
| | 3x 1ml | 3298,15 € | 8,00 € | 12,10 € |
| SERINGUE | 1x 1ml | 1105,63 € | 8,00 € | 12,10 € |
| | 3x 1ml | 3298,15 € | 8,00 € | 12,10 € |

# NOUVEAU

## PLUS AVANTAGEUX POUR VOTRE PATIENT*!

# NUCALA

# TRIPLE PACK

**3X SERINGUE PRÉ-REMPLIE**

**OU**

**3X STYLO PRÉ-REMPLI**

## MAINTENANT DISPONIBLE

NUCALA
mepolizumab

Nucala est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.[1] La dose recommandée à partir de 12 ans est de 100 mg administrés par voie SC une fois toutes les 4 semaines. Nucala 100 mg solution injectable en stylo prérempli et seringue préremplie ne sont pas indiqués pour l'administration chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. La présentation sous forme de poudre pour solution injectable est appropriée pour l'administration dans cette tranche d'âge. La dose recommandée de mépolizumab est de 40 mg administrés par voie SC une fois toutes les 4 semaines.[1] Nucala est généralement bien toléré. Dans les études cliniques, Nucala a eu une incidence similaire de réactions indésirables au placebo, à l'exception des réactions au site d'injection (8% contre 3%), qui se sont principalement produites lors des trois premières injections.[1] *L'intervention patient est la même pour le conditionnement triple que pour le conditionnement simple, à la fois pour le stylo prérempli et pour la seringue préremplie.