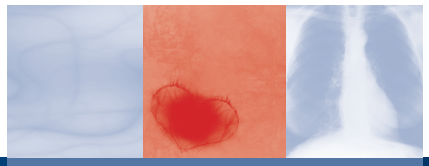
VCP

VAISSEAUX · CŒUR · POUMONS



15 décembre 2023 - 15 janvier 2024
7x/an
Bureau de dépôt - Charleroi X
P301158
Vol 28 I N°7 I 2023

www.vcp-bhl.be

La stéatose hépatique sous un nouvel éclairage

Sven Francque (UZ Antwerpen)

Médecine de précision et cardiologie prédictive: l'exemple de la fibrillation auriculaire

Jean-Marie Grégoire, et al. (IRIDIA, ULB et UMONS)

Retour aux fondamentaux de la médecine: ce sont les symptômes de l'asthme sévère rapportés par les patients qui comptent!

Gilles Louis, et al. (ULg)

Editeur responsable: V. Leclercq - 6 avenue des Fougères - 1950 Kraainem

Retrouvez VCP sur internet

ISSN 1371-8665

VCP_28_07_F_2023

RYBELSUS®
semaglutide

BE23RYB00005 - JAN 2023

novo nordisk®

BrainTop
MEDICAL E-LEARNING & PODCAST

Medical e-learning

Need for continuous Medical Education ?
Need for INAMI Accreditation Points?

BrainTop, the place to be for your scientific e-learning

GASTROENTEROLOGY

ENDOCRINOLOGY AND METABOLIC DISEASES

DERMATOLOGY

HEMATOLOGY

CARDIOLOGY
...

NEUROLOGY
...

AND YOUR ACCREDITATION POINTS

braintop.be

Vaisseaux Cœur Poumons

7x par an
(éditions spéciales incluses)

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

Tirage
5.650 exemplaires

Rédacteur en chef
Dr Jean-Yves Hindlet

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

Lay-out
Sandrine Virlée

Assistante de rédaction
Orianne du Quesne

Publicité
Nathalie Mattens
n.mattens@rmnet.be

Editeur Responsable
Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel Print
(Belgique)
€210
Abonnement annuel Digital
(Belgique)
€210
abonnement@rmnet.be

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

La stéatose hépatique sous un nouvel éclairage

Le terme «stéatohépatite non alcoolique» (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) a été introduit en 1980 lors de la description de patients obèses présentant une stéatose hépatique (1). Plus tard, le terme «stéatopathie non alcoolique» (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) a été instauré afin de désigner l'ensemble du spectre depuis la stéatose hépatique jusqu'à la cirrhose non alcoolique. Le qualificatif «non alcoolique» est dû au fait, d'une part, qu'à ce moment, la cause la plus connue de la stéatose hépatique était l'alcool et, d'autre part, que les patients décrits ne buvaient pas d'alcool et souffraient d'une stéatose dont la cause était donc inconnue. La NAFLD est par conséquent un diagnostic «négatif», qui dit ce que la maladie n'est pas.

Il est désormais clair que la NAFLD est particulièrement fréquente et que le surpoids/l'obésité et la résistance à l'insuline en sont les causes principales (2). Il a dès lors été proposé de nommer la maladie «stéatose hépatique d'origine métabolique» (metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD) (3). Le sigle «MAFLD» ne faisait cependant pas référence à l'alcool. De très nombreux patients combinent des facteurs de risque métabolique et une consommation importante d'alcool. Dans ce contexte, la stéatose ne peut, par définition, être appelée NAFLD, bien que des facteurs métaboliques contribuent aux lésions hépatiques. Le terme «MAFLD» passait sous silence la consommation d'alcool et permettait de rendre les facteurs métaboliques seuls responsables, ce qui risquait de minimiser le rôle de l'alcool. Enfin, selon les patients, le mot anglais «fatty» entraînait une certaine stigmatisation.

À l'initiative des principales associations scientifiques, un groupe mondial d'experts et d'autres parties prenantes ont élaboré une nouvelle nomenclature (4). Les maladies hépatiques, dont la stéatose est l'une des caractéristiques, sont rassemblées sous l'expression «maladie stéatosique du foie» (steatotic liver disease, SLD). Ce terme générique rassemble, tel une sorte de diagnostic différentiel, toutes les causes de la stéatose hépatique, y compris les plus rares. Le premier mot d'ordre est donc le suivant: en cas de stéatose, il convient d'envisager toutes les causes, même si l'une d'elles est évidente.

Nous retrouvons naturellement ici la maladie du foie liée à l'alcool (alcohol-related liver disease, ALD). L'autre cause la plus fréquente, métabolique, s'appelle désormais «maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique» (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD) et la forme plus grave, «stéatohépatite liée à une dysfonction métabolique» (metabolic dysfunction associated steatohepatitis, MASH), dans laquelle au moins un des 5 critères cardiométaboliques doit être rempli (4). La MASLD peut avoir d'autres causes concomitantes, mais dans ce cas, il convient de le mentionner en précisant «étiologies combinées». L'acronyme MetALD (maladie du foie métabolique et liée à l'alcool) a été introduit pour la combinaison la plus fréquente. Il est donc important de faire une distinction entre les patients qui ont uniquement des facteurs de risque métabolique ou uniquement l'alcool comme facteur de risque, ou qui combinent les deux. Nommer correctement toutes les causes est essentiel.

Le terme «métabolique» doit être distingué des «erreurs innées du métabolisme», qui sont souvent la signification donnée à «métabolique» dans le contexte pédiatrique. Ces causes génétiques spécifiques sont également reprises de manière explicite sous le terme «SLD». Le terme neutre «SLD» doit en outre contribuer à résoudre le problème de la stigmatisation. Enfin, dès lors que le terme «NAFLD» disparaît, la maladie des patients chez qui aucune cause précise ne peut être déterminée sera appelée «SLD cryptogénique» jusqu'à ce que de plus amples examens permettent d'en élucider l'origine.

La problématique de la stéatose hépatique prend des proportions pandémiques, mais reste souvent sous le radar. Maintenant que divers problèmes de terminologie et de définition sont résolus, il ne subsiste aucune excuse à l'absence de prise en charge pluridisciplinaire approfondie à tous les niveaux (5)!

Sven Francque
1. Chef de service, Gastro-entérologie et Hépatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen
2. Professeur ordinaire, président de l'unité Sciences translationnelles dans l'immunologie et l'inflammation (TWI2N), Laboratoire de Médecine expérimentale et Pédiatrie (LEMP), faculté de Médecine et Sciences de la santé, Universiteit Antwerpen

Références
1. Ayonrinde OT. JHEP Reports 2021;3:100261.
2. Haas JT, Francque S, Staels B. Annu Rev Physiol 2016;78:181–205.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. J Hepatol 2020;73:202-9.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. J Hepatol 2023.
5. Lazarus JV, Mark HE, Allen AM, et al. J Hepatol 2023.

GE0247F

Vaisseaux Cœur Poumons

Mensuel - 7x 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
P. Damas,
A. de Meester,
P. Dendale,
M. De Pauw,
W. Desmet,
D. Duprez,
O. Gurné,
C. Hermans,
S. Janssens,
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 La stéatose hépatique sous un nouvel éclairage
Sven Francque (UZ Antwerpen)

CARDIOLOGIE

7 Médecine de précision et cardiologie prédictive: l'exemple de la fibrillation auriculaire
Jean-Marie Grégoire, Cédric Gilon, Hugues Bersini, Stéphane Carlier (IRIDIA, ULB et UMONS)

PNEUMOLOGIE

16 Retour aux fondamentaux de la médecine: ce sont les symptômes de l'asthme sévère rapportés par les patients qui comptent!
Gilles Louis, Florence Schleich, Michèle Guillaume, Renaud Louis, Benoît Pétré (ULg), Bernardo Sousa-Pinto (University of Porto), Jean Bousquet (Universitätsmedizin Berlin, Hôpital Universitaire de Montpellier), Eric Van Ganse (Hôpital Universitaire Croix-Rousse, Lyon)

MÉTABOLISME

19 Particularités du traitement pharmacologique du diabète de type 2 chez le patient avec hépatopathie
André J. Scheen (CHU de Liège, ULg)

HISTOIRE

28 Pionnières de l'oncologie expérimentale et femmes d'exception: Rita Levi-Montalcini et Eugenia Sacerdote de Lustig
Hernan Valdes-Socin (CHU de Liège, ULg)

CNK	NAME	PACK	Ex-Fact Price	Pharmacist Price	Public Price (incl. VAT)	Reimb category
3641-941	DUPIXENT 300 mg	2PF syringes	1.099,85 €	1.111,89 €	1.214,35 €	Bf
3631-108	DUPIXENT 300 mg	6PF syringes	3.299,51 €	3.331,78 €	3.622,69 €	Bf
4347-829	DUPIXENT 300 mg	2PF pens	1.099,85 €	1.111,89 €	1.214,35 €	Bf
4347-811	DUPIXENT 300 mg	6PF pens	3.299,51 €	3.331,78 €	3.622,69 €	Bf
4138-194	DUPIXENT 200 mg	2PF syringes	1.099,85 €	1.111,89 €	1.214,35 €	Bf
4147-393	DUPIXENT 200 mg	6PF syringes	3.299,51 €	3.331,78 €	3.622,69 €	Bf
4138-202	DUPIXENT 200 mg	2PF pens	1.099,85 €	1.111,89 €	1.214,35 €	Bf
4147-534	DUPIXENT 200 mg	6PF pens	3.299,51 €	3.331,78 €	3.622,69 €	Bf

OPEN UP A WORLD

BEYOND THEIR ASTHMA SYMPTOMS

NOUVEAU DOSAGE ET NOUVELLE INDICATION !

AUSSI remboursé pour vos patients asthmatiques sévères non corticodépendants **ET** pour les enfants âgés de 6 à 11 ans*.

DUPIXENT®, le seul anticorps monoclonal 100 % humain qui bloque la signalisation des cytokines IL-4 et IL-13 pour réduire l'inflammation de type 2.[1]

*le stylo prérempli n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans

sanofi

DUPIXENT® (dupilumab) Injection
200mg · 300mg

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Dupixent® 200 mg (300 mg), solution injectable en seringue préremplie. Dupixent® 200 mg (300 mg), solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique ou en stylo prérempli à usage unique contient 200 mg de dupilumab dans 1,14 mL de solution (175 mg/mL). Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique ou en stylo prérempli à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 mL de solution (150 mg/mL). Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable (injection). Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Dermatite atopique: *Adultes et adolescents:* Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. *Enfants âgés de 6 mois à 11 ans:* Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. Asthme: *Adultes et adolescents:* Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les *adultes et les adolescents de 12 ans et plus* qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. *Enfants âgés de 6 à 11 ans:* Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. Polypose naso-sinusienne (PNS): Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les *adultes* présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. Prurigo nodulaire (PN): Dupixent est indiqué dans le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Œsophagite à éosinophiles (OeE): Dupixent est indiqué dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements médicamenteux conventionnels. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué. Posologie: *Dermatite atopique: Adultes:* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. *Adolescents (âgés de 12 à 17 ans):* Patients ayant un poids corporel < 60 kg: une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg), suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines. Patients ayant un poids corporel de ≥ 60 kg: une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivi de 300 mg administrés toutes les deux semaines. *Enfants âgés de 6 à 11 ans:* Patients ayant un poids corporel de 15 kg à < 60 kg: une dose initiale de 300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15, suivie de 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)*, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15. Patients ayant un poids corporel de ≥ 60 kg: une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines). *La dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin. *Enfants âgés de 6 mois à 5 ans* : Patients ayant un poids corporel de 5 kg à < 15 *kg* : une dose initiale de 200 mg (une injection de 200 mg), suivie de 200 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) Patients ayant un poids corporel de 15 kg à < 30 kg : une dose initiale de 300 mg (une injection de 300 mg), suivie de 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines). Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'interruption du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. *Asthme: Adultes et adolescents:* La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est: Pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou pour l'asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte: une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pour les autres situations: une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. *Enfants âgés de 6 à 11 ans:* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme est: enfants de 15 kg à moins de 30 kg: 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) ; enfants de 30 kg à moins de 60 kg: 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) **; enfants de 60 kg ou plus**: 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines). Le schéma posologique recommandé chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme associé à une dermatite atopique sévère, selon l'indication approuvée, est présenté ci-dessus. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée. Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement. Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme chez le patient. *Polypose naso-sinusienne:* La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. *Prurigo nodulaire (PN):* La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Les données des essais cliniques dans le PN sont disponibles pour des patients traités jusqu'à 24 semaines. L'interruption du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 24 semaines de traitement pour le PN. *Œsophagite à éosinophiles (OeE):* La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 300 mg administrés toutes les semaines (1x/semaine). Le dupilumab 300 mg 1x/semaine n'a pas été étudié chez les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles (OeE) dont le poids corporel est inférieur à 40 kg. Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. Le dupilumab 300 mg 1x/semaine a été étudié jusqu'à 52 semaines. L'administration n'a pas été étudiée au-delà de 52 semaines. Dose oubliée: En cas d'oubli d'une dose toutes les semaines, celle-ci devra être administrée le plus tôt possible. Commencez un nouveau schéma d'administration à partir de cette date. En cas d'oubli d'une dose toutes les deux semaines, administrez l'injection dans les 7 jours suivant la dose oubliée, puis reprenez le schéma initial du patient. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, attendez la prochaine dose selon le calendrier initial. En cas d'oubli d'une dose toutes les quatre semaines, administrez l'injection dans les 7 jours suivant la dose oubliée, puis reprenez le schéma initial du patient. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, administrez la dose et commencez ainsi un nouveau schéma ce jour-là. Populations spéciales: *Sujets âgés (≥ 65 ans):* Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés. *Insuffisance rénale:* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées. *Insuffisance hépatique:* Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. *Poids corporel:* Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et d'œsophagite à éosinophiles et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique, de polypose naso-sinusienne ou de PN. *Population pédiatriques:* La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants ayant un poids corporel < 5 kg n'ont pas été établies 2. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans présentant un asthme sévère. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de PN âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'œsophagite à éosinophiles âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Le dupilumab en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour les enfants âgés de 6 mois à 11 ans atteints de dermatite atopique et d'asthme, le dupilumab en seringue préremplie est la présentation appropriée pour l'administration à cette population. Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Chaque seringue préremplie ou stylo prérempli est à usage unique. Dupixent 200 mg: Pour la dose initiale de 400 mg, administrer successivement deux injections de 200 mg dans des sites d'injection différents. Dupixent 300 mg: Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab devra être assurée avant l'utilisation, conformément aux instructions d'utilisation en fin de notice. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES:** *Résumé du profil de sécurité:* Les effets indésirables les plus fréquents dans la dermatite atopique, l'asthme et la polypose naso-sinusienne sont: réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. Une ecchymose au site d'injection a également été signalée comme effet indésirable dans l'œsophagite à éosinophiles. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcérative ont été rapportés. *Effets indésirables:* Les données de sécurité d'emploi du dupilumab présentées dessous, proviennent principalement de 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Ces études qui incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée sont représentatives du profil de sécurité d'emploi global du dupilumab. Les effets indésirables observés pendant les études cliniques et/ou le suivi depuis la commercialisation sont classés par fréquence. Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10): conjonctivite*, herpès buccal*, hyperéosinophilie, conjonctivite allergique*, arthralgie[¤], réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, gonflement et ecchymose) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100): angioœdème[¤], prurit oculaire*[†], blépharite*[†], kératite*[‡], sécheresse oculaire*†, rash cutané du visage[¤] ; Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000): maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique, kératite ulcérative*[†‡]. **Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique.* [†]*Dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de la blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcérative était peu fréquente.* [‡]*Issu de déclarations depuis la commercialisation.* Description de certains effets indésirables: *Hypersensibilité:* Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab. *Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite:* Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite ou la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 5 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne et un PN, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polypose naso-sinusienne ou du PN. Parmi les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles, la fréquence de survenue des conjonctivites était faible et similaire entre les groupes dupilumab et placebo. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de l'œsophagite à éosinophiles. *Eczéma herpeticum:* Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. Ces taux sont restés stables à 5 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). *Hyperéosinophilie:* Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo dans les indications de dermatite atopique, d'asthme et de polypose naso-sinusienne. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Le taux sanguin moyen d'éosinophiles a diminué jusqu'à être inférieur à sa valeur à l'inclusion à la semaine 20 et a été maintenu jusqu'à 5 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Comparé au placebo, aucune augmentation du taux moyen d'éosinophiles sanguins n'a été observée dans le PN (études PRIME et PRIME2). Les taux d'éosinophiles moyens et médians chez les patients atteints d'œsophagite à éosinophiles sous traitement à l'étude ont baissé jusqu'à se rapprocher de leurs taux à l'inclusion ou sont restés à des taux inférieurs à ceux de l'inclusion (Parties A et B de l'étude TREET). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été rapportée chez < 3 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST et VOYAGE, SINUS-24, SINUS-52, PRIME et PRIME 2, Parties A et B de l'étude TREET). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été rapportée chez 8,4 % des patients traités par dupilumab et 0 % des patients traités par placebo dans l'étude AD-1539, avec un déclin une diminution des taux médians d'éosinophiles sanguins en deçàdessous des taux de référenceà l'inclusion à la fin de la période de traitement. *Infections:* Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients recevant le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 5 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez 1,0% des patients traités par dupilumab et 1,1% des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,4% des patients recevant le placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans le PN. Dans l'ensemble des données de sécurité, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo. L'incidence globale des infections était plus élevée dans le groupe dupilumab (32,0 %) comparé au groupe placebo (24,8 %) sur l'ensemble des données de sécurité issues de l'étude TREET (Parties A et B) conduite dans l'œsophagite à éosinophiles. Dans l'étude des données de sécurité de 24 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,5 % des patients traités par dupilumab et chez 0 % des patients traités par placebo. *Immunogénicité:* Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients adultes atteints de PN ayant reçu dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 24 semaines, chez les patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu du dupilumab 200 mg 1x/2 semaines, 200 mg 1x/4 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines et chez les patients (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme et ayant reçu du dupilumab 100 mg 1x/2 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 5 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225). Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 1 % des patients atteints d'une œsophagite à éosinophiles ayant reçu le dupilumab à raison de 300 mg 1x/semaine ou de 300 mg 1x/2 semaines pendant 24 semaines a développé des anticorps contre le dupilumab. 0 % des patients présentait des réponses en ADA persistantes et environ 0,5% présentait des anticorps neutralisants. Indépendamment de leur âge ou de leur population, jusqu'**à 4 %** des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentait des anticorps neutralisants. Moins de 1 % des patients ayant reçu le dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés. Population pédiatrique: Dermatite atopique: *Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :* La tolérance du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes présentant une dermatite atopique. *Enfants âgés de 6 à 11 ans :* La tolérance du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 367 patients âgés de 6 à 11 ans présentant une dermatite atopique sévère (AD-1652). Le profil de tolérance du dupilumab avec des CST concomitants chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes et des adolescents présentant une dermatite atopique. *Enfants âgés de 6 mois à 5 ans :* La tolérance du dupilumab avec des CST concomitants a été évaluée dans une étude réalisée chez 161 patients âgés de 6 mois à 5 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère, dont un sous-groupe de 124 patients atteints de dermatite atopique sévère (AD-1539). Le profil de tolérance du dupilumab avec des CST concomitants chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes et des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique. Dermatite atopique des mains et des pieds : La tolérance du dupilumab a été évaluée chez 27 patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère des mains et des pieds (AD-1924). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes et des patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus présentant une dermatite atopique modérée à sévère. Asthme: *Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)*: Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. *Enfants âgés de 6 à 11 ans :* Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère (étude VOYAGE), l'effet indésirable supplémentaire oxyurose a été signalé chez 1,8 % (5 patients) dans les groupes dupilumab mais chez aucun patient dans le groupe placebo. Tous les cas d'oxyurose étaient d'intensité légère à modérée et les patients ont été traités après administration d'un médicament antihelminthique sans arrêt du traitement par dupilumab. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère, une hyperéosinophilie (éosinophiles sanguins ≥ 3 000 cellules/µl ou considérée par l'investigateur comme étant un événement indésirable) a été rapportée chez 6,6 % des patients des groupes dupilumab et chez 0,7 % des patients du groupe placebo. La plupart des cas d'hyperéosinophilie étaient d'intensité légère à modérée et non associés à des symptômes cliniques. Ces cas étaient transitoires, ont diminué au cours du temps et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par dupilumab. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert (EXCURSION) chez des enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère qui avaient précédemment participé à l'étude VOYAGE. Parmi les 365 patients ayant participé à l'étude EXCURSION, 350 ont suivi un traitement de 52 semaines et 228 ont suivi un traitement d'une durée cumulative de 104 semaines (VOYAGE et EXCURSION). Le profil de tolérance à long terme du dupilumab dans EXCURSION correspondait à celui observé dans l'étude pivot conduite dans l'asthme (VOYAGE) pendant 52 semaines de traitement. Œsophagite à éosinophiles (OeE): Un total de 99 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'une œsophagite à éosinophiles ont été inclus dans les études TREET (Parties A et B). Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes. Tolérance à long terme: Dermatite atopique: Le profil de tolérance du dupilumab + CST (CHRONOS) chez les patients adultes présentant une dermatite atopique suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16. La tolérance à long-terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez des patients âgés de 6 mois à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526,AD-1652 et AD-1539. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique. Dans l'étude d'extension de phase 3 en ouvert et multicentrique (OLE) (AD-1225), la tolérance à long terme de doses répétées de dupilumab a été évaluée chez 2 677 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère recevant une posologie de 300 mg une fois par semaine (99,7 %), dont 179 ont été suivis dans cette étude pendant au moins 260 semaines. Le profil de tolérance à long terme observé dans cette étude jusqu'à 5 ans correspondait généralement au profil de tolérance à long terme observé dans les études contrôlées du dupilumab. Asthme : Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab chez les enfants asthmatiques âgés de 6 à 11 ans ayant participé à l'étude de tolérance à long terme de 52 semaines (EXCURSION) correspondait à celui observé dans l'étude pivot conduite dans l'asthme (VOYAGE) pendant 52 semaines de traitement. Polypose naso-sinusienne: Le profil de tolérance du dupilumab chez les adultes atteints de polypose naso-sinusienne suivis jusqu'à 52 semaines de traitement correspondait au profil de tolérance observé à 24 semaines. Œsophagite à éosinophiles: Le profil de tolérance du dupilumab jusqu'à la semaine 52 correspondait généralement au profil de tolérance observé à 24 semaines. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique**: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France. **REPRÉSENTANT LOCAL:** Sanofi Belgium, Leonardo Da Vincilaan 19, 1831 Diegem, België. Tél: +32 2 710 54 00 **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1229/001 – EU/1/17/1229/002 – EU/1/17/1229/004 – EU/1/17/1229/005 – EU/1/17/1229/006 – EU/1/17/1229/008 – EU/1/17/1229/009 – EU/1/17/1229/010 – EU/1/17/1229/012 – EU/1/17/1229/013 – EU/1/17/1229/014 – EU/1/17/1229/016 – EU/1/17/1229/017 – EU/1/17/1229/018 – EU/1/17/1229/020 –– EU/1/17/1229/023 – EU/1/17/1229/024 – EU/1/17/1229/025 – EU/1/17/1229/026 – EU/1/17/1229/027 – EU/1/17/1229/028. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: 26 septembre 2017. Date de renouvellement de l'autorisation: 02 septembre 2022. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 08/2023.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. **DÉLIVRANCE:** sur prescription médicale

Médecine de précision et cardiologie prédictive: l'exemple de la fibrillation auriculaire

Jean-Marie Grégoire[1], Cédric Gilon[2], Hugues Bersini[3], Stéphane Carlier[4]
1. IRIDIA, ULB et UMONS
2. IRIDIA, ULB (Université Libre de Bruxelles)
3. Professeur à l'ULB and Co-Directeur du laboratoire IRIDIA, ULB
4. Professeur de Cardiologie, UMONS

La médecine prédictive vise à déterminer les prédispositions d'une personne à certaines maladies afin d'en retarder, voire d'en éviter, l'apparition par l'utilisation de toutes les techniques permettant de prévoir sa survenue chez un individu.
Plusieurs types de prédictions co-existent en ce qui concerne la fibrillation auriculaire (FA): le diagnostic, l'identification et la prévision. Ces trois types de prédictions correspondent à des tâches différentes pour une intelligence artificielle (IA). Dépister consiste à détecter les patients qui présentent en ce moment une FA, ce qui permet une prévention de la complication de la FA la plus fréquente: l'accident vasculaire cérébral. Le diagnostic formel de la FA doit être confirmé par un ECG. Identifier permet de savoir à l'avance quels patients vont développer de la FA plus tard, ce qui permet une prévention de la FA. La prévision permet de situer le moment exact de l'apparition des épisodes de FA.
Le diagnostic de la FA par l'IA autorise une prédiction proche de la certitude. Dans ce cas, l'IA dégage le cardiologue de ce travail, mais elle n'apporte pas de valeur ajoutée. En ce qui concerne la prévention par l'identification, l'IA améliore la performance humaine de 75% à 85% d'exactitude pour la machine. Quant à la prévision du moment exact, là où la performance humaine est nulle, l'IA atteint une performance de 74%, ce qui apporte une valeur ajoutée indéniable. La médecine de précision, un concept qui permet de prendre en charge les patients en tenant compte des variations individuelles de chacun, s'oppose à une approche dans laquelle les stratégies de traitement ou de prévention des maladies sont basées sur le modèle statistique d'une personne moyenne.
Les techniques d'IA appliquées à l'ECG permettent déjà de discriminer les individus en fonction de diverses pathologies cardiaques et sont plus faciles à réaliser et moins coûteuses que certaines analyses génétiques. L'évolution de la médecine de précision et son application aux maladies cardiovasculaires promettent de révolutionner les options de prévention et de traitement dans un avenir proche.

Jean-Marie Grégoire

V3111F

Introduction

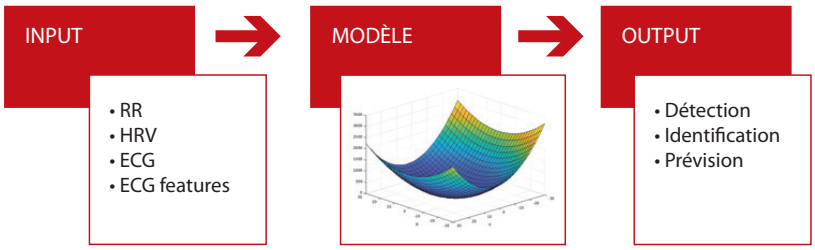
L'objectif de la médecine de précision est d'optimiser une intervention préventive, diagnostique ou thérapeutique spécifique dans une sous-population donnée de patients, qui serait la plus susceptible d'en bénéficier. Elle s'appuie sur des ensembles de données provenant de grandes bases de connaissances de la recherche (avec comme référence le *Human Genome Project*), pour les comparer au génome d'un patient individuel. Ces bases de données sont une source primaire de données sur les séquences de référence humaines, leurs variations et leurs implications fonctionnelles au sein des populations. **La médecine de précision est donc un concept qui permet de prendre en charge les patients en tenant compte des variations individuelles de chacun**. Cette façon d'aborder la médecine a déjà été réalisée dans plusieurs domaines, dont la microbiologie clinique et l'oncologie. L'approche de la médecine de précision s'oppose à l'approche «*one-size-fits-all*» (le même traitement pour tout individu), dans laquelle les stratégies de traitement ou de prévention des maladies sont basées sur le modèle statistique d'une personne moyenne, avec peu de considération pour les individus. L'évolution de la médecine de précision et son application aux maladies cardiovasculaires promettent d'améliorer la santé et de révolutionner les options de prévention et de traitement, à l'instar de ce qui s'est passé dans le domaine de l'oncologie (1).

Aspects sémantiques

La **médecine prédictive** vise à déterminer les prédispositions d'une personne à certaines maladies afin d'en retarder, voire d'en éviter, la survenue, grâce à la lecture et l'interprétation des informations contenues dans son ADN. Elle concerne donc surtout l'analyse du génome. On peut cependant lui donner une définition plus large, regroupant toutes les techniques permettant de prévoir la survenue d'une maladie chez un individu (2). En langage informatique, une prédiction s'applique aux données résultant de la sortie (*output*) d'un modèle (par exemple de *machine learning,* ML) générée par les données entrées dans ce modèle (*input*) (**Figure 1**). L'*output* peut être un diagnostic: il s'agit alors du dépistage d'une maladie. L'utilisation du ML pour le **dépistage** de la fibrillation auriculaire (FA) est devenue une technique maintenant bien rodée. Un autre *output* peut consister à **identifier les patients les plus susceptibles de présenter la maladie**, permettant une prévention à long terme (3). On peut également demander à une intelligence artificielle (IA) de nous donner un *output* correspondant à une prévision à court terme. Dans cette dernière hypothèse, il devient possible de **prévoir des épisodes de FA quelques minutes avant leur début**, la précision de la probabilité de survenue augmentant de manière progressive pour être maximale juste avant le début de la crise (un peu comme en météorologie: plus on se rapproche de l'événement et plus la probabilité de sa réalisation est élevée). Notons d'emblée que les tâches de prédictions où l'IA apporte une réelle valeur ajoutée sont aussi les plus ardues et que prédire avec précision le début de la survenue d'un événement a priori imprévisible comme la FA est la tâche la plus compliquée (**Tableau 1**). **Ne parle-t-on pas d'un «accident» cardiaque ou d'un «accident» vasculaire cérébral? La prévention des accidents est possible, mais la prévision reste donc une tâche beaucoup plus complexe.**

Figure 1:

Le modèle d'IA utilise les données placées en entrée (input) pour réaliser une prédiction (output).



Notons que les tâches de prédictions où l'IA apporte une réelle valeur ajoutée sont aussi les plus ardues et que prédire avec précision le début de la survenue d'un événement a priori imprévisible comme la FA est la tâche la plus compliquée.

Tableau 1:

Les 3 tâches de prédiction pour l'IA et les correspondances cliniques et thérapeutiques.

Tâche de ML	Tâche médicale	Stratégie thérapeutique
Détection de la FA	Diagnostic de la FA	Anticoagulant
Identification des patients qui vont développer de la FA	Prévention de la FA	Changement de style de vie Optimisation du dépistage
Prévision des débuts de crise de FA	Évitement de la FA	*Pill in the pocket* Algorithme prévisionnel dans un stimulateur cardiaque

La prédiction pour le diagnostic (**Figure 2**)

Un des buts du dépistage de la FA consiste en la **prévention des accidents vasculaires cérébraux ischémiques**. L'intérêt du dépistage de la FA dépend fortement de sa prévalence dans la population dépistée, en vertu du théorème de Bayes. Par exemple, l'étude Apple Watch a montré la faisabilité d'un dépistage à grande échelle grâce à une montre connectée, mais elle a surtout mis en évidence la faible rentabilité diagnostique de ce dépistage réalisé dans une population à faible prévalence de la maladie; seulement 0,52% des participants ont reçu des notifications de pouls irrégulier (4). D'où l'importance de réaliser un dépistage dans des groupes cibles. Le dépistage peut être effectué par différentes méthodes comme la simple prise du pouls ou de la pression artérielle mais le diagnostic doit être posé par un tracé ECG (5). Il s'agit d'une tâche relativement aisée pour une IA. Une recherche sur PubMed réalisée avec les termes «*atrial fibrillation prediction*» rapporte 12.746 articles. De nombreux articles consacrés au diagnostic de la FA par une IA rapportent des performances impressionnantes, de plus de 99% d'exactitude.

La prédiction-identification pour la prévention (**Figure 3**)

Les scores CHA2DS2-VASc et CHARGE-AF utilisés pour initier un traitement anticoagulant peuvent également être appliqués pour prédire le risque de développer une FA (6). Le score CHARGE-AF montre une AUC d'environ 70% dans les groupes étudiés (validation interne: 75%, validation externe: 65%) pour élaborer des modèles prédictifs de la FA à partir de variables cliniques (7). Plus récemment, le score C2HEST, basé sur des facteurs cliniques, a été proposé pour évaluer le risque de FA à un an (8). On peut donc raisonnablement estimer qu'une prédiction réalisée uniquement à partir de critères cliniques dans des groupes à risque peut donner au maximum une prédiction de 75% d'exactitude.

La base de données ECG du *Prediction Challenge 2001* (*atrial fibrillation prediction database*, AFPDB) est le jeu de données le plus utilisé pour la prédiction de l'apparition de la FA (9). Elle est composée de 200 enregistrements d'ECG de 100 patients, à raison de 2 enregistrements par patient (en tout seulement 53 enregistrements présentent une FA). La durée de chaque enregistrement est de 30 minutes. Pour les patients en FA, un enregistrement précède une FA et l'autre est distant de tout signe de FA. Pour les sujets sains, les deux enregistrements correspondent à un rythme sinusal normal. La première partie du défi consistait à identifier quels patients allaient développer de la

Figure 2:

Le diagnostic de la FA grâce à la détection permet d'éviter les AVC grâce à un traitement anticoagulant préventif.

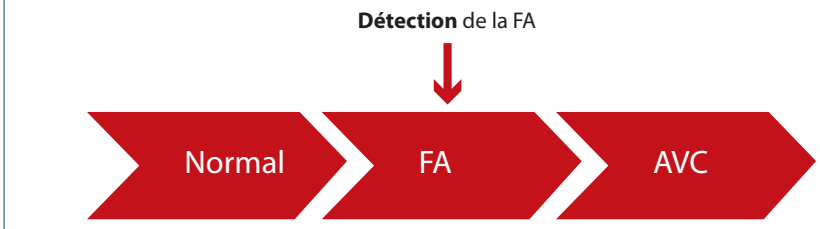
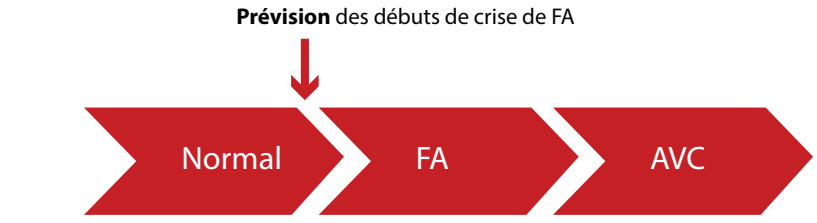


Figure 3:

L'identification permet de mettre en œuvre des mesures de prévention de la FA.

Figure 4:

La prévision du début des crises de FA pourrait permettre d'éviter la survenue des épisodes de FA.



FA à partir des tracés en rythme sinusal et la deuxième partie consistait à trouver quel enregistrement de chaque paire précédait immédiatement un épisode de FA. L'AFPDB est donc un petit échantillon comprenant des ECG sélectionnés et il existe statistiquement peu de chance que cet échantillon soit représentatif de la vaste population des patients souffrant de FA. Depuis lors, plusieurs équipes ont utilisé l'AFPDB pour prédire la survenue des épisodes de FA mais, malheureusement, ceux-ci ne sont pas reproductibles (10).

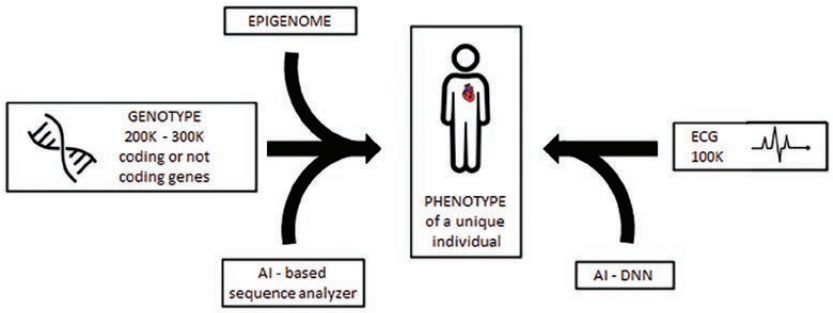
Attia et al. ont utilisé un réseau de neurones profond (*deep learning,* DL) pour identifier une signature de FA chez les patients atteints de FA paroxystique alors que ceux-ci étaient encore en rythme sinusal normal. La fenêtre d'intérêt a débuté 31 jours avant le premier ECG enregistré en FA. L'AUC de leur modèle était de 87% avec une sensibilité et une spécificité de 79% (3). Rhagunath et al. ont utilisé 1,6 million de tracés ECG 12 dérivations au repos provenant de 430.000 patients et recueillis entre 1984 et 2019. Ils ont programmé des réseaux neuronaux profonds pour prédire l'apparition d'une FA dans un délai d'un an chez les patients sans antécédents de FA. Ils ont obtenu une AUC de 85% pour la prédiction de l'apparition d'une FA dans l'année suivant la réalisation de l'ECG (11). Baek et al. ont développé leur réseau neuronal profond, à partir d'un ECG 12 dérivations en rythme sinusal, pour l'identification des patients présentant de la FA paroxystique. Leur algorithme a montré une AUC de 79% (12).

La prédiction-prévision (**Figure 4**)

Il s'agit de la deuxième tâche de l'*AF prediction challenge*, la plus ardue pour une IA (13). **Plus la fenêtre de prévision d'un évènement qu'on fixe est petite et plus la tâche de prévision est difficile**: il existe 100% de certitude qu'il va pleuvoir un jour, mais donner l'heure exacte où les premières gouttes vont tomber est beaucoup moins évident. Les résultats successifs obtenus par différentes équipes utilisant les données de l'AFPDB ont progressé de 79% d'exactitude (14) à près de 100% (15). Singh et al. ont posé l'hypothèse qu'un modèle d'apprentissage profond pouvait identifier les patients à risque de FA dans les deux semaines suivant un Holter de 24 heures en rythme sinusal. Leur modèle a pu discriminer une future FA avec une AUC à 79,4%. **Nous avons programmé un modèle de DL afin de prévoir le début des épisodes de FA en utilisant une base de données de 140 épisodes de FA paroxystique. Basé uniquement sur les variations des intervalles RR, il a montré une AUC de 74% 30 intervalles RR avant la crise de FA** (16).

Figure 5:

Identification d'un individu par deux moyens complémentaires utilisant l'intelligence artificielle: à gauche à l'aide d'un séquenceur basé sur l'apprentissage profond et à droite à l'aide d'un réseau de neurones profonds (DNN) basé sur un ECG.



Le code génétique contient l'information qui permet de «fabriquer» des individus et il est propre à chaque personne. D'autre part, on peut reconnaître individuellement chaque individu par son ECG (qui n'est finalement qu'une autre sorte de code contenant une information unique), ainsi qu'un nombre croissant d'études le mettent en évidence. Par exemple, on sait maintenant quels gènes sont responsables de la cardiomyopathie hypertrophique, mais cela demande des analyses génétiques poussées qu'on ne peut pratiquer sur toute une population pour le dépistage. En revanche, une IA peut diagnostiquer une cardiomyopathie hypertrophique à partir d'un simple ECG. Or réaliser un ECG pour le dépistage est plus aisé que de pratiquer une analyse génétique. D'une manière intéressante, il en est de même pour la FA, mais la différence essentielle réside dans le nombre de gènes impliqués (très nombreux pour la FA et quelques-uns seulement pour la cardiomyopathie hypertrophique).

Autrement dit, l'ECG est propre à chaque individu et à nul autre. L'IA agit alors comme un microscope permettant de tirer des informations à partir de l'ECG, informations que le meilleur cardiologue au monde ne peut voir. On a donc les équations: un génome = un individu = un ECG.

Finalement, l'IA permettrait de redonner ses lettres de noblesse à une vieille technique injustement dévalorisée, comme l'ECG.

Le **tableau 2** résume les résultats qu'il est possible d'obtenir pour les différents types de prédictions à partir des techniques statistiques usuelles ou à partir des techniques d'IA.

Tableau 2:

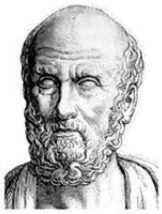
Approximations des performances obtenues par l'utilisation des statistiques classiques utilisées par les humains en comparaison avec celles obtenues par l'IA pour les trois différentes prédictions. Notez que la note attribuée à l'humain pour la détection est nécessairement de 100% puisque c'est celui-ci qui fixe la valeur de référence (la *ground truth*).

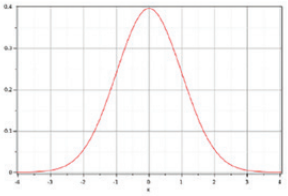
	Détection	Identification	Prévision
Humain	100%	70-75% (6) (8)	0%
IA	99%	85% (3)	74% (16)

Figure 6:

Évolution de la médecine: de l'empirisme à une médecine de précision individualisée.

EMPIRISME	*Evidence Based Medicine*	Médecine prédictive
	XX^{e} siècle	XXI^{e} siècle
Tradition Intuition	Statistiques Groupes de patients	Génétique Médecine de précision Intelligence artificielle





L'objectif: une médecine personnalisée s'appuyant sur l'IA et, idéalement, des techniques simples

Au-delà du cas de la FA, le vrai challenge de l'IA en médecine est de faciliter la mise en place d'une médecine individuelle. Il est clair qu'utiliser les algorithmes – en général des scores cliniques – pour orienter la prescription est un progrès évident et indiscutable, mais cela reste une «médecine de groupe». Globalement, il existe un progrès dans les soins apportés aux patients par le fait que l'on soigne bien ceux-ci en moyenne (celle de la courbe de Gauss), mais être moyen, c'est aussi être médiocre: on évite de mauvaises prises en charge, mais on se prive des meilleures. C'est dommage.

Le vrai succès de l'IA sera d'adapter chaque traitement à chaque patient en s'appuyant sur des techniques simples, comme l'ECG, plutôt que sur de coûteuses options technologiques.

Bien qu'elle ait été utilisée en médecine dès ses débuts et qu'elle ait déjà connu plusieurs «hivers» et «printemps», il faudra encore pas mal de temps à l'IA avant qu'elle ne trouve sa juste place.

FA et génétique

La prise de conscience du rôle important de la génétique dans le développement de la FA a conduit à caractériser son architecture génétique, notamment via des études d'association pangénomique, les GWAS (*Genome-Wide Association Studies*). Environ 15% de patients développent une FA à un jeune âge, en l'absence d'autres facteurs de risque reconnus. En 2003, le premier gène de la FA (KCNQ1), codant pour le canal potassique cardiaque, a été identifié (17). L'identification de KCNQ1 comme responsable de la FA a conduit au dépistage d'autres canaux ioniques potassiques et cardiaques comme gènes candidats. Plus de 100 loci du génome sont actuellement connus pour être associés à la FA (18). Néanmoins, dans la population générale, les mutations de la FA ayant un effet important sont très rares. La transposition du risque génétique dans la pratique clinique reste donc un important défi et n'est peut-être pas le meilleur choix pour réaliser une médecine de précision. Les avancées médicales permettent d'espérer une médecine plus individualisée par l'utilisation de la génétique et de l'IA.

Médecine de précision et IA

On utilise actuellement l'IA pour exploiter les banques de données génétiques des individus et c'est dans ce cadre restreint qu'elle est utilisée pour réaliser de la médecine de précision. Cependant, un ECG 12 dérivations peut distinguer chaque individu, d'une manière aussi fiable qu'une empreinte digitale ou une reconnaissance faciale (19). En cela, l'IA est semblable à une signature génétique (**Figure 5, avec explications**). Elle permet ainsi la réalisation d'une médecine prédictive individuelle (**Figure 6**). Il n'y a plus qu'un pas à franchir pour l'utiliser pour l'intégrer dans la médecine de précision. Autrement dit, **l'utilisation des analyses électrocardiographiques par les techniques d'IA pourrait permettre une médecine de précision basée sur l'ECG au même titre qu'en étant basées sur le génome**.

Conclusions

L'apprentissage automatique est devenu le gold standard pour la prédiction de la FA. Trois types de prédiction correspondent à trois tâches différentes: premièrement, le diagnostic; deuxièmement, l'identification des patients encore en rythme sinusal et qui développeront une FA plus tard; et troisièmement, la prédiction du début des crises de FA (prévision). L'IA devrait nous permettre de pratiquer une médecine prédictive de précision plus aisée et moins coûteuse.

Références

1. Leopold JA, Loscalzo J. The Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. Circ Res 2018;122:1302. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310782.
2. Jen MY, Shahrokhi M, Varacallo M. Predictive Medicine. StatPearls 2022.
3. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. Lancet 2019;394:861–7. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31721-0.
4. Perez M V., Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2019;381:1909–17. https://doi.org/10.1056/nejmoa1901183.
5. Kalarus Z, Mairesse GH, Sokal A, Boriani G,?redniawa B, Casado-Arroyo R, et al. Searching for atrial fibrillation: looking harder, looking longer, and in increasingly sophisticated ways. An EHRA position paper. EP Eur 2023;25:185–98. https://doi.org/10.1093/EUROPACE/EUAC144.
6. Christophersen IE, Yin X, Larson MG, Lubitz SA, Magnani JW, McManus DD, et al. A comparison of the CHARGE–AF and the CHA2DS2-VASc risk scores for prediction of atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. Am Heart J 2016;178:45–54. https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2016.05.004.
7. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. J Am Heart Assoc 2013;2. https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000102.
8. Li Y-G, Pastori D, Farcomeni A, Yang P-S, Jang E, Joung B, et al. A Simple Clinical Risk Score (C2HEST) for Predicting Incident Atrial Fibrillation in Asian Subjects. Chest 2019;155:510–8. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.011.
9. Goldberger Ary L., Amaral Luis A. N., Glass Leon, Hausdorff Jeffrey M., Ivanov Plamen Ch., Mark Roger G., et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet. Circulation 2000;101:e215-e220. https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.23.e215.
10. Gilon C, Grégoire J-M, Hellinckx J, Carlier S, Bersini H. Reproducibility of machine learning models for paroxysmal atrial fibrillation onset forecast. Arch Cardiovasc Dis Suppl 2023;15:172–3. https://doi.org/10.1016/J.ACVDSP.2022.10.327.
11. Raghunath S, Pfeifer JM, Ulloa-Cerna AE, Nemani A, Carbonati T, Jing L, et al. Deep Neural Networks Can Predict New-Onset Atrial Fibrillation from the 12-Lead ECG and Help Identify Those at Risk of Atrial Fibrillation-Related Stroke. Circulation 2021:1287–98. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047829.
12. Baek YS, Lee SC, Choi W, Kim DH. A new deep learning algorithm of 12-lead electrocardiogram for identifying atrial fibrillation during sinus rhythm. Sci Rep 2021;11. https://doi.org/10.1038/S41598-021-92172-5.
13. Singh JP, Fontanarava J, de Massé G, Carbonati T, Li J, Henry C, et al. Short-term prediction of atrial fibrillation from ambulatory monitoring ECG using a deep neural network. Eur Hear J - Digit Heal 2022;3:208–17. https://doi.org/10.1093/EHJDH/ZTAC014.
14. Zong W, Mukkamala R, Mark RG. A methodology for predicting paroxysmal atrial fibrillation based on ECG arrhythmia feature analysis. Comput Cardiol 2001:125–8. https://doi.org/10.1109/cic.2001.977607.
15. Ebrahimzadeh E, Kalantari M, Joulani M, Shahraki RS, Fayaz F, Ahmadi F. Prediction of paroxysmal {Atrial} {Fibrillation}: {A} machine learning based approach using combined feature vector and mixture of expert classification on {HRV} signal. Comput Methods Programs Biomed 2018;165:53–67. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.07.014.
16. Gilon C, Grégoire JM, Bersini H. Forecast of paroxysmal atrial fibrillation using a deep neural network | IEEE WCCI 2020. IEEE WCCI 2020. https://2020.wcci-virtual.org/presentation/poster/forecast-paroxysmal-atrial-fibrillation-using-deep-neural-network (accessed October 4, 2020).
17. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Science 2003;299:251–4. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1077771.
18. Khera A V, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet 2018;50:1219–24. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z.
19. Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Ladewig DJ, Satam G, et al. Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2019;12. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007284.

Retrouvez-nous aussi sur internet

www.vcp-bhl.be

Amylose ATTRv à prédominance cardiaque: la pertinence d'une prise en charge pluridisciplinaire

L'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose ATTRv) est une maladie multisystémique, rare, héréditaire, progressive et apparaissant à l'âge adulte, qui affecte les nerfs sensorimoteurs, le cœur, la fonction autonome et d'autres organes. Sous-diagnostiquée, elle peut être rapidement évolutive en l'absence de traitement. Tant la mise au point que le traitement demandent une approche multidisciplinaire. Nous rapportons ici un cas de patient atteint d'amylose ATTRv et traité avec succès par ARN interférence (avec le patisiran).

Une maladie hétérogène, débilitante, plus fréquente qu'on ne l'imagine

L'amylose cardiaque (AC) est une maladie cardiaque infiltrative résultant du dépôt de fibrilles amyloïdes dans les espaces interstitiels du myocarde. Les deux principales formes d'AC sont l'amylose à chaîne légère (AL) et l'amylose à transthyrétine (ATTR). Dans la première, les fibrilles amyloïdes sont constitués d'immunoglobulines mal repliées et, dans la seconde, ils sont formés par dissociation de la protéine de type sauvage (ATTRwt) ou de celle produite par la mutation du gène de la transthyrétine dans les formes familiales (ATTRv) (1).

Les différentes formes d'AC peuvent être difficiles à reconnaître et à diagnostiquer, notamment en raison de symptômes non spécifiques ou d'un chevauchement avec d'autres cardiomyopathies.

L'amylose ATTRv est une maladie hétérogène associée à un large éventail de manifestations cliniques, avec, selon les mutations (n > 120), des phénotypes plus ou moins neuropathiques ou cardiaques (2). Les phénotypes sont le plus souvent mixtes et une **approche multidisciplinaire** est toujours nécessaire.

En cas d'amylose ATTR, il est important de faire un **test génétique** et de référer le patient vers un **centre de référence neuromusculaire s'il s'agit d'une ATTRv** (il y a un centre associé à chaque hôpital académique). Même pour les mutations identifiées comme étant à prédominance cardiaque, la recherche d'une polyneuropathie est nécessaire, sa présence a en effet un impact significatif potentiel sur la qualité de vie et donne accès à d'autres traitements (notamment le patisiran, un ARN interférent - ARNi). De plus, la confirmation d'une forme héréditaire doit motiver la possibilité d'un dépistage en cascade.

Traitement de l'amylose ATTRv

Le **traitement** de l'amylose ATTRv repose sur: (i) la prévention et le ralentissement de la génération et du dépôt de fibrilles amyloïdes et (ii) les soins de soutien en cas de complications. Il existe actuellement 2 types de stratégies thérapeutiques pour le traitement de l'amylose ATTRv: (i) le «silencing» de la synthèse et de l'expression de la TTR par ARN interférence (patisiran et vutrisiran) et (ii) la stabilisation des protéines TTR dans le but de limiter leur dégradation (tafamidis) (1). Le patisiran est indiqué chez les patients adultes atteints d'amylose ATTRv avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. Il a montré son efficacité sur les symptômes de polyneuropathie et la qualité de vie (3). Dans les phénotypes mixtes, des données post-hoc exploratoires mettent également en avant ses bénéfices sur certains paramètres cardiaques (4). Le vutrisiran est un ARNi de seconde génération, il s'administre tous les 3 mois par injection sous-cutanée (plutôt que toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse pour le patisiran) et donne des résultats similaires (5).

Cas patient: une dyspnée qui s'aggrave (2)

Un patient de type caucasien, âgé de 75 ans, a été admis au service des urgences de notre hôpital en juillet 2017 pour la **survenue brutale d'une dyspnée, d'une oppression thoracique et d'une asthénie générale**.

Les antécédents médicaux comprenaient une hypertension, une hypertrophie bénigne de la prostate, une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS, IgG et IgM avec chaîne légère kappa) et un tabagisme actif;

VC935F

il avait subi une chirurgie bilatérale du canal carpien en 2006. Il n'avait ni frère, ni sœur et ses antécédents familiaux étaient positifs pour une cardiopathie (son grand-père paternel). Les tests de laboratoire (notamment le dosage de la troponine I et les électrolytes), réalisés aux urgences, étaient négatifs et l'ECG montrait une bradycardie sinusale avec bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré.

Ce tableau a justifié son hospitalisation dans le service de Cardiologie. Un échocardiogramme a révélé une oreillette gauche modérément dilatée, une légère insuffisance mitrale et une insuffisance tricuspide modérée avec des valeurs de pression artérielle pulmonaire de 52mmHg, ainsi qu'une légère congestion de la veine cave inférieure. Il a été traité par l'implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre et a pu quitter l'hôpital avec un traitement antihypertenseur (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine/inhibiteur des canaux calciques).

Quelques semaines plus tard, il était réhospitalisé pour une perforation de la paroi cardiaque causée par la sonde du dispositif, qui a été extraite et repositionnée; de façon collatérale, une thromboembolie veineuse compliquée d'une embolie pulmonaire a été diagnostiquée et traitée par NOAC.

Le patient est resté stable jusqu'en décembre 2019, où la dyspnée s'est aggravée (NYHA IIb/III) en dépit d'un traitement diurétique. Un nouvel **échocardiogramme** a révélé une hypertrophie marquée (épaisseur du septum interventriculaire: 20mm, paroi postérieure du ventricule gauche: 14mm) avec fonction modérément réduite (FE 45%), signes de pression de remplissage accrue et réduction sévère des indices de déformation longitudinale («strain» global longitudinal, GL2Dstrain: -6,2%), avec un «modèle d'épargne apicale» spécifique de l'amylose cardiaque (6). Sur la base d'une suspicion clinique d'amylose AL et compte tenu de la MGUS sous-jacente, une **ponction de moelle osseuse** a été réalisée au niveau de la crête iliaque, laquelle a exclu la présence d'amyloïde, ainsi que de lymphome ou de myélome multiple. À ce stade, une **étude histochimique en lumière polarisée avec coloration au rouge Congo réalisée sur des tissus adipeux abdominaux** a mis au jour la présence d'amyloïde; aucun typage par immunofluorescence n'a toutefois été réalisé. À la lumière de l'atteinte cardiaque apparemment isolée, le patient a subi une **scintigraphie osseuse** au Tc99-HMDP afin de différencier une amylose AL d'une amylose ATTR. L'examen a révélé une fixation intense des radiotraceurs au niveau myocardique, avec un haut ratio de fixation cœur/corps entier, suggérant une forme liée à la TTR. Dans cette perspective, l'**analyse génétique** du gène TTR a détecté la présence de la mutation Ile68Leu (p.Ile88Leu).

Le patient a alors été orienté vers le Centre des maladies neuromusculaires de notre hôpital en vue d'exclure une implication concomitante du système nerveux périphérique. Le patient faisait état d'hypoesthésie dans les orteils et les pieds, associée à des difficultés de marche depuis plusieurs mois; aucun symptôme de dysautonomie n'a été détecté. L'examen neurologique a révélé un pied gauche légèrement tombant, une marche sur la pointe des pieds et les talons possible uniquement moyennant un support bilatéral, un déplacement réduit de la flexion dorsale et plantaire des pieds et des orteils, une légère hypoesthésie superficielle descendante à partir des genoux avec sensibilité vibratoire absente et une dysesthésie occasionnelle dans les pieds et une hyporéflexie dans les membres inférieurs. Une étude de la conduction nerveuse a établi une neuropathie axonale sensitivo-motrice associée à une activité spontanée de dénervation.

Le **diagnostic de TTR-FAP de stade 1** a permis d'instaurer, en février 2021, un traitement spécifique par **patisiran** (3). Au moment du suivi (9 mois plus tard), le patient faisait état d'une moindre fatigue dans les activités physiques de la vie quotidienne; il présentait une légère amélioration de la fraction d'éjection cardiaque (FE 54% vs 45%) et de la fonction longitudinale systolique (GL2D-strain -11,4% vs -6,4%).

Discussion

Chez notre patient, la présence d'un syndrome du canal carpien bilatéral et d'un tracé ECG spécifique d'atteinte cardiaque, associée à un antécédent familial de cardiopathie, a fait retentir quelques sonnettes d'alarme justifiant la suspicion d'une amylose ATTR héréditaire. Ces dernières années, le paysage thérapeutique de l'amylose ATTRv s'est largement étendu, accueillant plusieurs molécules ciblant la protéine mutée. Compte tenu du pronostic et de l'évolution naturelle de la maladie (7), il est dès lors indispensable de la diagnostiquer correctement et le plus rapidement possible et d'orienter les patients vers le meilleur traitement disponible.

Références
1. Mallus MT, Rizzello V. Eur Heart J (suppl) 2023;25:B99-B103.
2. Di Stefano V, et al. Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2022:15:499-514.
3. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):11–21
4. Solomon SD, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: an analysis of the APOLLO study. Circulation. 2019;139(4):431-443
5. Adams D, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023 Mar;30(1):1-9
6. Saito M, Nakao Y, Higaki R, et al. Clinical significance of the relative apical sparing pattern of longitudinal strain in patients with cardiac amyloidosis. Eur Heart J. 2020;41(2):2012
7. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. Nat Rev Neurol. 2019;15(7):387–404.

	Ex-usine	Hôpital	Ambulatoire
Prix (€)	8529,41	9041,17	9048,28
Base de remboursement (€)	8529,41	9041,17	9048,28

ONPATTRO® (patisiran) decreases pathogenic serum TTR-protein levels in hATTR-amyloidosis through RNA interference[1]

onpattro®
2 mg/mL concentrate for solution for infusion patisiran

Onpattro is indicated for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.[2]

Investigate amyloidosis further for optimal treatment of your patients[2]

- **Define type of amyloidosis**
- **DNA-test***
- **Assess for neurological involvement**

TTR: transthyretin; hATTR, hereditary transthyretin amyloidosis;
RNA, ribonucleic acid; DNA, deoxyribonucleic acid; ATTR, transthyretin amyloidosis

* in case of ATTR-amyloidosis

References:
1. Alnylam Pharmaceuticals. ONPATTRO®. EU Summary of Product Characteristics;
2. Hawkins, P et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis, Annals of Medicine, 2015;47:8, 625-638

Alnylam® PHARMACEUTICALS

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Onpattro 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque mL contient du patisiran sodique correspondant à 2 mg de patisiran. Chaque flacon contient du patisiran sodique correspondant à 10 mg de patisiran formulé sous la forme de nanoparticules lipidiques.Excipients à effet notoire Chaque mL de solution à diluer contient 3,99 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). Solution homogène, opalescente, de couleur blanc à blanc cassé (pH d'environ 7). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Onpattro est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose. Posologie La posologie recommandée d'Onpattro est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines. La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids ≥ 100 kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg. Le traitement doit être instauré le plus tôt possible après l'apparition des symptômes (voir rubrique 5.1 du RCP). La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie progresse vers une polyneuropathie de stade 3 doit être prise selon l'appréciation du médecin, en fonction de l'évaluation globale des bénéfices et des risques (voir rubrique 5.1 du RCP). Une supplémentation en vitamine A à la dose d'environ 2500 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par Onpattro (voir rubrique 4.4 du RCP). *Prémédication requise* Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'Onpattro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) (voir rubrique 4.4 du RCP). Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion : - Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent) - Paracétamol oral (500 mg) - Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphénhydramine ou son équivalent) - Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent). Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale. Si le tableau clinique le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives d'Onpattro, sans survenue de RLP avant toute réduction de la prémédication par corticoïdes. Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). *Dose oubliée* En cas d'oubli d'une dose, Onpattro doit être administré dès que possible. - Si Onpattro est administré dans les 3 jours suivant l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration en suivant le calendrier initial des perfusions du patient. - Si Onpattro est administré plus de 3 jours après l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration toutes les 3 semaines à compter de la date de la nouvelle perfusion. *Populations particulières Patients âgés* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP). *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ 1 x la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > 1 x LSN, ou bilirubine > 1,0 à 1,5 x LSN et tout autre taux d'AST). Onpattro n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). *Insuffisance rénale* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²). Onpattro n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité d'Onpattro chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Onpattro est destiné à un usage intraveineux. - Onpattro doit être dilué avant la perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6 du RCP). - Une ligne de perfusion dédiée contenant un filtre en polyéthersulfone (PES) de 1,2 microns pour perfusion en ligne doit être utilisée. L'ensemble du matériel et des lignes de perfusion doivent être exempt de di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP). - La solution diluée d'Onpattro doit être perfusée par voie intraveineuse, sur une durée de 80 minutes environ, à un débit initial de perfusion d'environ 1 mL/min pendant les 15 premières minutes, suivi d'un débit augmenté à environ 3 mL/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion pourra être prolongée en cas de RLP (voir rubrique 4.4 du RCP). - Onpattro doit être administré par le biais d'une ligne d'accès veineux à écoulement libre. Le site de perfusion doit être contrôlé pour déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration. Une suspicion d'extravasation doit être prise en charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non-vésicants. - Le patient doit être surveillé pendant la perfusion et, si le tableau clinique le justifie, après la perfusion (voir rubrique 4.4 du RCP). - À l'issue de la perfusion, la ligne d'administration intraveineuse doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour avoir l'assurance que tout le médicament a été administré. La perfusion d'Onpattro à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré au moins 3 perfusions en l'établissement de soins. La décision d'administrer des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et recommandation du médecin référent. Les perfusions à domicile doivent être effectuées par un professionnel de santé. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Onpattro étaient l'œdème périphérique (29,7 %) et les réactions liées à la perfusion (18,9 %). Un patient (0,7 %) a arrêté le traitement pendant les études cliniques en raison d'une réaction liée à la perfusion. Liste des effets indésirables Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA et par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100). Effets indésirables signalés pour Onpattro à la dose de 300 microgrammes par kg Infections et infestations : Fréquent : Bronchite, Sinusite, Rhinite. Affections du système immunitaire : Très Fréquent : Réaction liée à la perfusion. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Fréquent : Vertige. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : Dyspnée. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Dyspepsie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Érythème. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Arthralgie, Spasmes musculaires. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Œdème périphérique ; Peu fréquent : Extravasation. Description d'effets indésirables particuliers *Réactions liées à la perfusion (RLP)* Les symptômes des RLP comprennent, sans toutefois s'y limiter : arthralgie ou douleurs (y compris les douleurs dorsales, cervicales ou musculo-squelettiques), bouffées vasomotrices (y compris un érythème de la face ou une sensation de chaleur cutanée), nausées, douleurs abdominales, dyspnée ou toux, dysphonie, gêne ou douleurs thoraciques, céphalées, éruption cutanée, prurit, frissons, étourdissements, fatigue, accélération de la fréquence cardiaque ou palpitations, hypotension pouvant inclure la syncope, hypertension, œdème facial. Dans les études cliniques, tous les patients ont reçu une prémédication avec un corticoïde, du paracétamol et des antihistaminiques H1 et H2 pour réduire le risque de RLP. Dans l'étude contrôlée par placebo menée en double aveugle, 18,9 % des patients traités par Onpattro ont présenté des RLP, contre 9,1 % des patients traités par le placebo. Chez les patients traités par Onpattro, toutes les RLP étaient d'intensité légère (95,2 %) ou modérée (4,8 %). Parmi les patients traités par Onpattro qui ont connu une RLP, 78,6 % ont présenté leur première RLP au cours des 2 premières perfusions. La fréquence des RLP a diminué avec le temps. Certains patients présentaient encore des RLP après 18 mois de traitement, et chez quelques patients, les RLP sont restées fréquentes. Peu de RLP ont entraîné l'interruption de la perfusion. Les RLP ont entraîné l'arrêt définitif d'Onpattro chez moins de 1 % des patients lors des études cliniques. Pour la prise en charge clinique des RLP, voir la rubrique 4.4 du RCP. Œdème périphérique Dans l'étude contrôlée par placebo, un œdème périphérique a été signalé chez 29,7 % des patients traités par Onpattro et 22,1 % des patients traités par le placebo. Tous les événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement. Chez les patients traités par Onpattro, la fréquence des événements a diminué au fil du temps. *Extravasation* Une extravasation a été observée dans moins de 0,5 % des perfusions lors des études cliniques. Les signes et symptômes comprenaient une phlébite ou une thrombophlébite, un gonflement au site d'injection ou de perfusion, une dermatite (inflammation sous-cutanée), une cellulite, un érythème ou une rougeur au site d'injection, une sensation de brûlure ou une douleur au site d'injection. Autre(s) population(s) particulière(s) *Patients ayant reçu une transplantation hépatique* Dans une étude menée en ouvert chez 23 patients atteints d'amylose hATTR et présentant une progression de la polyneuropathie après une transplantation hépatique, le profil de sécurité du patisiran était conforme à celui obtenu lors des études cliniques précédentes (voir rubrique 5.1 du RCP).Immunogénicité La présence d'anticorps anti-médicament dirigés contre Onpattro a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps spécifiques du PEG_{2000}-C-DMG, un composant lipidique exposé à la surface d'Onpattro. Dans les études cliniques contrôlées par placebo et menées en ouvert, 7 des 194 patients (3,6 %) atteints d'amylose hATTR ont développé des anticorps anti-médicament pendant le traitement par Onpattro. Un autre patient avait des anticorps anti-médicament préexistants. Les titres d'anticorps anti-médicament étaient faibles et transitoires, sans aucun signe d'effets sur l'efficacité clinique, le profil de sécurité ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique d'Onpattro. 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, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou, site internet:www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail:adr@afmps.be. **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Pays-Bas **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/18/1320/001 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 05/2023 **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

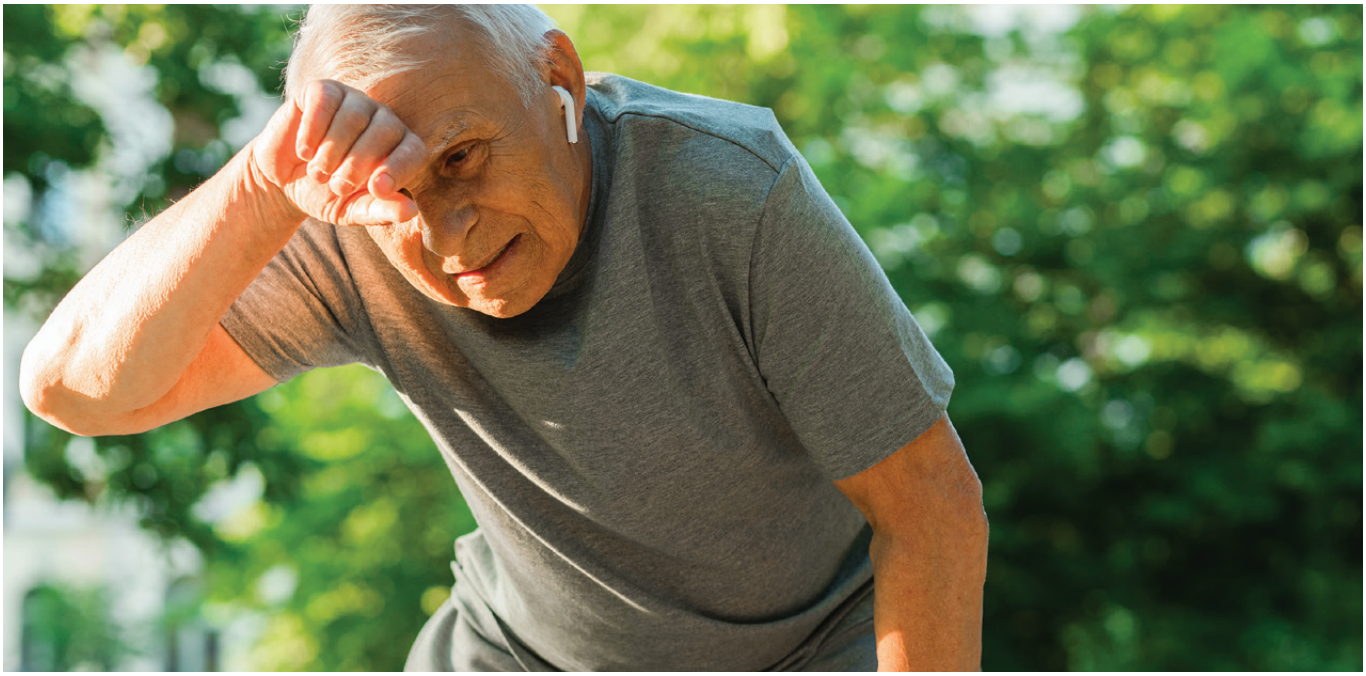
© 2023 Alnylam Belgium SRL. Tous droits réservés. ONP-BELUX-00031 | Septembre 2023

Retour aux fondamentaux de la médecine: ce sont les symptômes de l'asthme sévère rapportés par les patients qui comptent!

Gilles Louis[1,2], Florence Schleich[2], Michèle Guillaume[1], Bernardo Sousa-Pinto[3], Jean Bousquet[4,5,6], Eric Van Ganse[7], Renaud Louis[2], Benoît Pétré[1]

1. Département de Santé Publique, ULg
2. Service de Pneumologie, ULg
3. Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, University of Porto
4. Institute of Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin
5. Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology and Immunology, Berlin
6. Hôpital Universitaire de Montpellier
7. Hôpital Universitaire Croix-Rousse, Lyon

Cet article est dérivé d'une lettre à l'éditeur, adressée à Pulmonology (available online 13 November 2023) (https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2023.10.005)



Gilles Louis

L'asthme sévère est un problème de santé publique important, associé à un fardeau significatif en termes de qualité de vie liée à la santé (QVLS) et à des coûts de santé considérables. L'asthme sévère représente 3,6% de tous les asthmatiques nécessitant un traitement régulier. Plusieurs études ont démontré le rôle clé joué par le contrôle de l'asthme, les comorbidités et la lourdeur des traitements dans la qualité de vie liée à la santé chez les asthmatiques sévères. Cependant, aucune étude n'a jamais évalué l'impact de symptômes respiratoires spécifiques sur la QVLS dans une population d'asthmatiques sévères.

V3134F

Asthme sévère et qualité de vie

L'asthme sévère peut être défini comme un «asthme qui nécessite un traitement par corticostéroïdes inhalés à forte dose (CSI) associés à un ß-mimétique à longue durée d'action (LABA) pour éviter qu'il ne devienne "incontrôlé" ou qui reste "incontrôlé" malgré ce traitement» (1). Il s'agit d'un problème de santé publique important, associé à un fardeau significatif en termes de qualité de vie liée à la santé (QVLS) (2) et à des coûts de santé considérables, presque deux fois supérieurs à ceux des asthmatiques non sévères (3). L'asthme sévère représente 3,6% de tous les asthmatiques nécessitant un traitement régulier.

Plusieurs études ont évalué les facteurs associés à la QVLS chez les asthmatiques sévères, démontrant le rôle clé joué par le contrôle de l'asthme, les comorbidités et la lourdeur des traitements (2). Cependant, très peu d'études ont détaillé l'impact des différents symptômes respiratoires sur la QVLS. Une étude récente menée par Gilles Louis et al. (4) a démontré que la dyspnée était le symptôme qui avait le plus d'impact sur la vie des asthmatiques légers (vs la respiration sifflante, l'oppression thoracique, la toux et les sécrétions des voies respiratoires). Cependant, à la connaissance des auteurs de ce travail, **aucune étude n'a jamais évalué l'impact de symptômes respiratoires spécifiques sur la QVLS dans une population d'asthmatiques sévères**. Connaître les symptômes qui ont le plus d'impact sur la vie des asthmatiques sévères est utile pour adopter des stratégies de soins personnalisées.

Nous nous sommes donc appuyés sur la population d'asthmatiques sévères fréquentant la Clinique de l'asthme sévère du CHU de Liège pour déterminer quels étaient les symptômes qui impactaient le plus la qualité de vie des patients.

Une étude transversale menée chez des asthmatiques sévères de la Clinique de l'Asthme

Une étude transversale a été menée entre 2018 et 2022 sur une population d'adultes asthmatiques sévères $T2^{high}$ recrutés à la Clinique de l'asthme sévère du CHU de Liège avant l'initiation des traitements biologiques (n = 143). Tous avaient eu au moins deux exacerbations au cours des 12 mois précédant la visite, avec un VEMS de base <80 % de la valeur prédite. Le profil $T2^{high}$ était défini

Tableau 1:

Régression linéaire multiple pour la relation entre les échelles d'intensité des symptômes et l'AQLQ globale et ses 4 dimensions.

	AQLQ global		Dimension symptomatique		Dimension activité		Dimension émotive		Dimension environnementale	
	Coeff. régression	P	Coeff. régression	P	Coeff. régression	P	Coeff. régression	P	Coeff. régression	P
Age (années)	-0,00977*	0,0320	-0,007345	0,0617	-0,01287**	0,0084	- 0,004239	0,5861	-0,01297	0,1318
Genre (male)	0,04046	0,7725	-0,1170	0,3701	0,1227	0,4462	0,1413	0,5870	0,1084	0,7050
IMC (kg/m²)	0,009459	0,4580	0,02395*	0,0453	-0,02744	0,0626	0,02251	0,3421	0,02304	0,3767
VEMS%	0,001612	0,7504	0,0008127	0,8632	0,007564	0,1954	-0,003597	0,7024	0,0008082	0,9378
VEMS/CVF%	-0,004356	0,5856	-0,01111	0,1371	-0,005342	0,9970	0,01074	0,4694	-0,01424	0,3839
FeNO (ppb)	-0,001160	0,5254	0,001071	0,5289	-0,002160	0,3041	-0,002429	0,4741	-0,002546	0,4954
Score d'intensité des sifflements respiratoires	-0,02593	0,7308	-0,2557***	0,0004	0,1140	0,1895	0,06463	0,6443	0,1105	0,4735
Score d'intensité de la dyspnée	-0,1970*	0,0401	-0,01431	0,8716	-0,5580****	< 0,0001	-0,2696	0,1287	0,02778	0,8863
Score d'intensité de l'oppression thoracique	-0,1074	0,1649	-0,08728	0,2252	-0,009077	0,9183	-0,1956	0,1733	-0,2348	0,1379
Score d'intensité des sécrétions	-0,02706	0,6879	0,005607	0,9288	0,03156	0,6834	-0,2934*	0,0205	0,06485	0,6377
Score d'intensité de la toux	0,1530	0,1196	0,1309	0,1525	0,06571	0,5589	0,4599*	0,0125	0,4722*	0,0196
ACT	0,1852****	<0,0001	0,1792****	<0,0001	0,1725****	< 0,0001	0,1942****	< 0,0001	0,1917****	<0,0001

*** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001.**

par l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes: a) nombre d'éosinophiles sanguins > 300/µl, b) FeNO > 25ppb, c) IgE > 76KU/l avec sensibilisation à au moins un allergène perannuel.

Les tests de la **fonction pulmonaire** ont été réalisés par spirométrie pour mesurer les débits expiratoires. La **FeNO** a été mesurée à un débit de 50 ml/s avant la spirométrie. Le **contrôle** de l'asthme a été mesuré à l'aide du test de contrôle de l'asthme (*Asthma Control Test*; ACT) (5). Les **symptômes** ont été mesurés à l'aide d'une échelle de Likert en 5 points allant de 1 à 5 (5 exprimant l'intensité la plus élevée). La **QVLS** a été mesurée à l'aide du mini questionnaire sur la qualité de vie dans l'asthme (*mini asthma quality of life questionnaire*; AQLQ) composé de 15 éléments notés sur une échelle de Likert en sept points allant de 1 à 7 (7 exprimant la QV la plus élevée) (6).

La population recrutée

L'âge médian des patients était de 55 (41-65) ans et 64% (n=92) étaient des femmes. 61% (n = 87) n'ont jamais fumé, 27% (n = 39) sont des ex-fumeurs et 12% (n = 17) des fumeurs actuels. Le VEMS médian de départ était de 71% (47%-82%) des valeurs prédites et le VEMS/CVF de 74% (61%-79%).

Les principaux résultats

Le mini-AQLQ global médian était de 3,9 (3-5,1) et l'ACT médian était de 12 (9-17) (17% des patients présentaient un score ACT ⩾ 20 et donc un asthme contrôlé). Les valeurs médianes des échelles d'intensité de la toux, des sécrétions des voies respiratoires, de l'oppression thoracique, de la dyspnée et des sifflements étaient respectivement de 3 (2-4), 3 (2-4), 3 (2-4), 4 (3-4) et 3 (2-4).

Pour chaque symptôme, un score d'intensité plus élevé était significativement corrélé avec un AQLQ global faible. Cependant, la dyspnée présentait la corrélation la plus forte avec l'AQLQ globale (rs = 0,66; p < 0,0001), tandis que les sécrétions des voies aériennes présentaient la corrélation la plus faible (rs = 0,26; p = 0,0014). **Après ajustement** pour l'âge, le sexe, l'IMC, le VEMS% prédit, le VEMS/CVF% et le contrôle de l'asthme, l'analyse de régression linéaire multiple a montré que **seule la dyspnée était significativement associée à l'AQLQ globale** (**Tableau 1**). L'analyse de régression linéaire multiple a également révélé que la dyspnée était indépendamment associée à la dimension «activité», tandis que les sécrétions des voies respiratoires et la toux étaient associées à la dimension «émotion» (**Tableau 1**). En outre, la toux est apparue comme un prédicteur indépendant de la dimension environnementale (**Tableau 1**).

Discussion

Dans cette étude, la dyspnée était le seul symptôme significativement associé à l'AQLQ globale. Ceci est en accord avec notre récente étude (4) centrée sur les asthmatiques légers. **Quel que soit le niveau de sévérité de la maladie, une augmentation de la dyspnée est le signe d'une détérioration de la qualité de vie du patient**, nécessitant des mesures de soins appropriées.

Il serait intéressant de suivre longitudinalement ces mêmes patients pour déterminer l'effet du traitement biologique sur l'intensité des symptômes respiratoires. Même si une étude qualitative récente a démontré l'effet majeur des médicaments biologiques sur la vie des patients, l'impact des médicaments serait renforcé s'ils s'inscrivaient dans une approche globale basée sur les besoins et les attentes du patient, tels que rapportés par les patients (PROMs). **C'est la combinaison d'une médecine de précision basée sur les produits biologiques et d'une médecine de PRO**-cision (8) (= basée sur les *patient-reported outcomes*) **qui contribuera sans aucun doute à améliorer la santé et la qualité de vie des asthmatiques sévères, ainsi que la qualité et la sécurité des soins**.

En conclusion

La dyspnée est le symptôme le plus impactant sur la vie des asthmatiques sévères, même si d'autres symptômes – l'hypersécrétion des voies aériennes et la toux – semblent influencer indépendamment certaines dimensions de la qualité de vie.

Etes-vous PRO?

Les *patient-reported outcomes* (PRO) sont des rapports émanant directement des patients sur une maladie, un état de santé ou un traitement, sans interprétation de la part d'un clinicien ou de toute autre personne. Ils comprennent une série de résultats, tels que la QVLS, les symptômes, l'état fonctionnel et le bien-être. Les PRO sont couramment utilisés comme mesures de résultats dans les essais cliniques, tandis que leur utilisation pour la gestion individuelle des patients suscite un intérêt croissant. Ainsi, dans un domaine différent de l'asthme, une étude randomisée contrôlée a montré que, parmi des patients avec un cancer métastatique traités par chimiothérapie, ceux dont on recueillait les symptômes via un système informatique (vs recueil traditionnel lors des visites) présentaient une meilleure qualité de vie, avec de moins fréquentes visites aux urgences, ont supporté plus longtemps leur traitement et ont présenté une meilleure survie à un an (9). Les infirmières avaient fréquemment réagi aux alertes reçues par mail. Selon les observateurs, **les résultats de cette étude démontrent le potentiel de l'évaluation systématique des PRO pour améliorer à la fois la précision et le centrage des soins sur le patient, afin de s'assurer que les bons soins sont prodigués aux bons patients au bon moment** (8).

Références
1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
2. Mcdonald VM, Hiles SA, Jones KA, et al. Health-related quality of life burden in severe asthma. Med J Aust 2018;209(S2):S28-33.
3. Chen W, Safari A, Fitzgerald JM, et al. Economic burden of multimorbidity in patients with severe asthma: a 20-year population-based study. Thorax. 2019;74(12):11139.
4. Louis G, Schleich F, Louis R, et al. How respiratory symptoms impact asthma-related quality of life in mild asthmatics. Respir Med 2023;207:107098.
5. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:59-65.
6. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. Eur Respir J. 1999;14:32-8.
7. Lanario JW, Cartwright L, Jones RC, et al. Life-changing: the experience of super-responders to biologics in severe asthma. BMC Pulm Med 2022;22:1-10.
8. Jensen RE, Snyder CF. PRO-cision medicine: personalizing patient care using patient-reported outcomes. J Clin Oncol 2016;34:527-29.
9. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2016;34:557-65.

Particularités du traitement pharmacologique du diabète de type 2 chez le patient avec hépatopathie

André J. Scheen
Professeur honoraire, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Université de Liège

La coexistence d'un diabète de type 2 (DT2) et d'une hépatopathie (en particulier la MAFLD ou *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease*) est fréquente en pratique clinique. Cette association peut avoir des conséquences quant au choix des médicaments antihyperglycémiants dans cette population cumulant DT2 et MAFLD, en particulier s'il existe déjà une cirrhose. Il apparaît que les données pharmacocinétiques (PK) des antidiabétiques sont peu influencées par la présence d'une insuffisance hépatique, même assez prononcée. De même, le profil de tolérance/sécurité est globalement rassurant lorsque ces médicaments sont utilisés chez des patients avec MAFLD, y compris ceux avec une cirrhose même si les données factuelles manquent souvent en cas de cirrhose avancée.
Il faut d'ailleurs noter que les données disponibles dans la littérature sont assez limitées pour certaines classes pharmacologiques. Les données récentes les plus intéressantes concernent les effets hépatoprotecteurs rapportés avec les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (gliflozines), en plus de leurs effets cardiorénaux favorables bien connus. Ces médicaments ont montré une diminution du contenu hépatique en graisse et une réduction significative des marqueurs biologiques de stéatose hépatique et, dans une moindre mesure, de la fibrose. Les données de biopsie hépatique sont moins nombreuses avec des résultats plus disparates, qui doivent donc être confirmés dans des études prospectives spécifiquement dédicacées à cet effet. Il conviendra notamment de vérifier que ces nouveaux antidiabétiques, ainsi que les agonistes doubles (GIP/GLP-1), voire triples (GIP/GLP-1/Glucagon) actuellement en développement, seront capables d'éviter la progression vers la cirrhose et l'hépatocarcinome.

André J. Scheen

GED254F

Introduction

L'association d'un diabète de type 2 (DT2) et d'une hépatopathie, en particulier la stéatose, est fréquemment rencontrée en pratique clinique (1). En fait, la relation est bidirectionnelle (2). Le DT2 favorise la survenue d'une hépatopathie et, inversement, une hépatopathie favorise la survenue d'un DT2. L'hépatopathie associée au DT2 et l'obésité est appellée *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD), correspondant à l'ancienne dénomination encore très usitée *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) (3). **Ces anomalies métaboliques peuvent se compliquer d'une inflammation de bas grade** (*Non-Alcoholic SteatoHepatitis,* NASH), **puis d'une fibrose pouvant progresser jusqu'à une cirrhose, voire même un hépatocarcinome** (4).

L'hépatopathie associée au DT2 et l'obésité est appellée *Metabolic-Associated Fatty Liver Disease* (MAFLD), correspondant à l'ancienne dénomination encore très usitée *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).

Depuis quelques années, on assiste à un changement de paradigme dans l'utilisation des médicaments antidiabétiques chez les patients avec hépatopathie. Jusqu'il y a peu, il existait une réticence à utiliser les agents antihyperglycémiants autres que l'insuline en présence d'une insuffisance hépatique, de peur d'exposer le patient à des effets secondaires, voire d'aggraver l'hépatopathie. Maintenant, la scène a changé depuis la démonstration que certains nouveaux médicaments de plus en plus largement utilisés pour la prise en charge du DT2 peuvent non seulement être prescrits avec sécurité, mais sont aussi associés à une amélioration des marqueurs biologiques ou iconographiques de la MAFLD. C'est le cas pour les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) (2, 5-7). **Ces deux classes sont déjà reconnues pour leurs propriétés de protection cardiorénale, mais ouvrent également de nouvelles perspectives quant à une protection en cas de MAFLD** (8).

Les ARGLP-1 et les iSGLT2 (ou gliflozines) sont déjà reconnues pour leurs propriétés de protection cardiorénale, mais ouvrent également de nouvelles perspectives quant à une protection en cas de MAFLD.

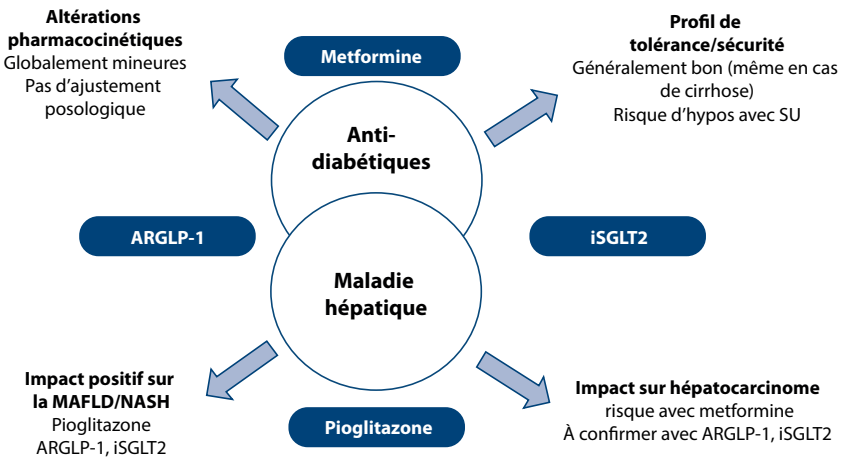
Cet article vise les objectifs suivants: rappeler les effets d'une insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques (PK) des différentes classes d'antidiabétiques; analyser le profil de tolérance/sécurité de ces médicaments s'ils sont prescrits chez des patients avec atteinte hépatique; étudier la balance bénéfices/risques en présence d'une cirrhose plus ou moins évoluée; résumer les données actuelles concernant les effets des antidiabétiques, notamment les plus récents, sur les paramètres de la MAFLD; et, finalement, décrire l'impact potentiel de ces médicaments sur le risque de développer un hépatocarcinome, complication ultime de la MAFLD (9, 10) (**Figure 1**).

Impact d'une hépatopathie sur la pharmacocinétique des médicaments antidiabétiques

Compte tenu des caractéristiques de la **metformine**, l'insuffisance hépatique n'altère pas significativement les propriétés PK de ce biguanide (11). Les **sulfamides hypoglycémiants** subissent une métabolisation hépatique puis une excrétion rénale de la molécule mère ou de métabolites actifs. Les données disponibles concernant la PK des sulfamides chez les patients avec insuffisance hépatique, en particulier la cirrhose, sont très limitées dans la littérature. Dès lors, les sulfamides sont généralement contre-indiqués dans cette population (11). Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4

Figure 1:

Utilisation et effets des antidiabétiques chez les patients avec un diabète de type 2 et une maladie hépatique.



ARGLP-1: agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1; hypos: hypoglycémies; iSGLT2: inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose type 2; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; NASH: non-alcoholic steatohepatitis. SU: sulfamide

(**iDPP-4**) ou gliptines sont éliminés par voie rénale, si bien qu'une insuffisance hépatique a peu d'influence sur leur PK. La seule exception est la linagliptine, qui est excrétée via la voie biliaire. Cependant, l'insuffisance hépatique n'altère pas de façon significative cette voie d'excrétion et donc la PK de cette molécule (10, 11). Un document de consensus a résumé les adaptations posologiques éventuelles des médicaments anti-hyperglycémiants chez les patients avec insuffisance hépatique (12).

Les données les plus récentes concernent les ARGLP-1 et les iSGLT2 (9, 10). Les **ARGLP-1** sont excrétés par voie rénale sans métabolisme hépatique. Des études ont montré que l'insuffisance hépatique (dé sévérité légère, modérée et sévère selon la classification de Child-Pugh) n'influence pas significativement les caractéristiques PK du dulaglutide et du sémaglutide en injections sous-cutanées hebdomadaires. Il n'y a pas eu d'études spécifiquement menées chez les patients cirrhotiques avec le liraglutide, le lixisénatide ou l'exénatide. Par contre, il a été montré que la PK et la tolérance du sémaglutide oral ne sont pas modifiées chez les patients avec insuffisance hépatique (pas d'ajustement posologique nécessaire). Enfin, une étude a montré que la PK du tirzépatide, un agoniste double GIP-GLP-1, n'est pas différente chez les patients avec Child-Pugh de scores A, B et C en comparaison avec celle de témoins sains (10).

Les **iSGLT2** ont tous été étudiés de façon spécifique chez des personnes avec différents degrés de sévérité d'atteinte hépatique, que ce soit la canagliflozine, la dapagliflozine ou l'empagliflozine (10). De façon générale, les paramètres PK classiques ne sont pas significativement altérés en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée et les quelques modifications enregistrées pour certains paramètres sont sans conséquences cliniques. Dès lors, aucun ajustement posologique n'est recommandé dans ces conditions. Il faut cependant garder à l'esprit que les données en cas d'insuffisance hépatique sévère sont limitées, ce qui doit inciter à la prudence (12).

Sécurité des antidiabétiques chez les patients avec insuffisance hépatique

Analyser les relations entre les médicaments en général (les agents antidiabétiques, en particulier) et une éventuelle toxicité hépatique s'avère complexe, notamment lorsqu'une aggravation des tests biologiques ou de nouvelles plaintes émergent chez des patients qui ont déjà une maladie hépatique pré-existante. Comme déjà rapporté, il n'y a pas de données factuelles supportant un risque accru d'hépatotoxicité chez des patients DT2, avec ou sans maladie hépatique sous-jacente, suite à l'utilisation d'antidiabétiques, quels qu'ils soient (11). Au contraire, comme décrits plus loin, les données les plus récentes concernant les ARGLP-1 et les iSGLT2 ont montré une amélioration des tests hépatiques marqueurs de la MAFLD (2, 5-7).

Une méta-analyse de 20 études comportant un total de 1.498 patients avec MAFLD a comparé l'incidence des manifestations indésirables observées lors d'un traitement par iSGLT2 et n'a pas montré de différences par rapport à un groupe contrôle (13). Dans une étude de population réalisée au Royaume-Uni ayant comparé le risque d'insuffisance hépatique aiguë chez de nouveaux utilisateurs d'anti-hyperglycémiants modernes, les iDPP-4 ont été associés à un risque plus élevé que les iSGLT2 (14).

La balance bénéfice/risque de toutes les classes d'antidiabétiques chez des patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée s'est révélée favorable, avec un profil de sécurité globalement rassurant

En conclusion**, la balance bénéfice/risque de toutes les classes d'antidiabétiques chez des patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée s'est révélée favorable, avec un profil de sécurité globalement rassurant** (6).

Utilisation des antidiabétiques chez les patients cirrhotiques

Il y a finalement peu de données probantes quant à l'utilisation des antidiabétiques chez les patients cirrhotiques (15, 16).

Plusieurs études épidémiologiques et cliniques ont montré que l'utilisation de la **metformine** chez des patients avec DT2 et cirrhose est **associée avec une augmentation de la survie** (réduction de la mortalité toute cause), avec une diminution du risque de développer un hépatocarcinome (17, 18), en particulier si la cirrhose est secondaire à une NASH (revue dans [16]) (voir plus loin). Cependant, il paraît raisonnable d'**interrompre le traitement par metformine en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère en raison du risque d'acidose lactique**, spécialement s'il existe une insuffisance rénale associée (syndrome hépato-rénal) (12, 16). **Les patients avec DT2 et cirrhose sont à plus haut risque d'hypoglycémies sévères**. Dès lors, les sulfamides et les glinides doivent être utilisés avec prudence (réduire la posologie) en cas d'insuffisance hépatique légère et sont contre-indiqués en cas d'atteinte modérée à sévère (12, 16). **L'insuline est habituellement recommandée pour traiter le DT2 chez les patients avec cirrhose**. Quelques observations venant d'Asie suggèrent que les iDPP-4 pourraient être associés à un plus grand risque de décompensation cirrhotique, mais ces données méritent confirmation (10). Une étude rétrospective de cohorte menée aux États-Unis a montré une **réduction significative de 30 à 35% du risque de décompensation cirrhotique chez des patients traités par ARGLP-1** par rapport à ceux traités par iDPP-4 ou sulfamides (19). Cependant les mécanismes sous-jacents restent imparfaitement connus et des données dans des cas de cirrhose plus avancée sont nécessaires (20).

Il est intéressant de noter que l'**effet diurétique connu des gliflozines** pourrait s'avérer utile s'il existe des œdèmes et de l'ascite, anomalies souvent observées en cas de cirrhose décompensée (21).

Effets des antidiabétiques chez les patients avec MAFLD

Les effets des médicaments antidiabétiques sur la MAFLD des patients avec DT2 ont été résumés dans différentes revues (2, 7, 9, 10).

Les données les plus intéressantes largement rapportées au cours des dernières années concernent les effets favorables des ARGLP-1 et des iSGLT2 sur les marqueurs biologiques ou d'imagerie de la MAFLD.

Les agents anti-hyperglycémiants classiques (metformine, sulfamides et insuline) **influencent peu ou pas la MAFLD**, à l'exception de la pioglitazone qui a prouvé son efficacité et est d'ailleurs intégrée dans certaines recommandations de prise en charge de la MAFLD (22). Hélas, cette thiazolidinedione n'est quasi plus prescrite en raison d'autres effets indésirables (prise de poids, oedèmes, insuffisance cardiaque). Si une certaine diminution des enzymes hépatiques a été rapportée avec les iDPP-4, au final les résultats sont peu concluants et ces agents ne sont pas reconnus pour influencer favorablement la MAFLD. Par contre, **des effets positifs ont été rapportés avec les ARGLP-1 et les iSGLT2** (7), supérieurs à ceux obtenus avec régime plus placebo ou autres antidiabétiques (23).

Plusieurs méta-analyses d'essais cliniques et d'études de cohortes ont montré que les **ARGLP-1** (surtout le liraglutide et le sémaglutide, moins d'études avec le dulaglutide) sont **associés à une réduction du contenu hépatique en graisse, des concentrations plasmatiques des enzymes hépatiques et des marqueurs inflammatoires** (y compris de la NASH dans des biopsies hépatiques), mais **sans démonstration, jusqu'à présent, d'effets favorables sur la fibrose**. D'autres études biopsiques à plus long terme sont attendues pour confirmer ces données et vérifier que les ARGLP-1 sont capables d'éviter, ou au moins ralentir, la progression de la stéatose vers la fibrose (10). Des données préliminaires avec le **tirzépatide**, un agoniste double GIP/GLP-1 dont les effets sur le contrôle glycémique et surtout la perte de poids apparaissent remarquables, ont révélé des résultats prometteurs sur les marqueurs biologiques et d'imagerie médicale de la MAFLD (24). L'espoir est de pouvoir limiter le risque de fibrose et de cirrhose chez les patients avec DT2 et simple stéatose ou NASH (25, 26).

La situation est assez comparable avec les iSGLT2. Plusieurs méta-analyses ont rapporté que les gliflozines sont associées à une diminution du contenu graisseux hépatique estimé par résonnance magnétique et des marqueurs biologiques de stéatose, avec également quelques données encore limitées quant à une amélioration histologique. De ce point de vue, les effets bénéfiques paraissent plus marqués avec les iSGLT2 qu'avec les iDPP-4. Cependant, à nouveau, il n'y a pas encore de preuve tangible d'une protection contre la fibrose avec les iSGLT2 (10). Quoi qu'il en soit, divers mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets positifs observés avec les iSGLT2 (inhibition de la lipogenèse de novo, du stress oxydant et de l'inflammation de bas grade, notamment) (27).

En cas d'hépatopathie avancée chez un patient DT2, une étroite collaboration entre le diabétologue et l'hépatologue doit être recommandée.

Une revue systématique de 2020 a inclus 29 essais contrôlés (pour un total de 2.617 individus dont environ 45% avec un DT2) qui ont testé les effets de divers antidiabétiques sur la MAFLD: la metformine, une glitazone, un ARGLP-1, un iDPP-4 ou un iSGLT2i. Alors que toutes les classes améliorent les tests biologiques de stéatose, seuls la pioglitazone et le liraglutide ont montré une amélioration des anomalies histologiques, avec un léger bénéfice sur la fibrose retrouvé seulement pour la pioglitazone (28). Ces résultats ont été confirmés dans une autre méta-analyse, avec des données positives également observées avec le sémaglutide, même si certaines études sont moins positives (10). **Une réduction significative de l'index FIB-4, un marqueur validé de fibrose, a été rapporté chez des patients avec MAFLD et T2D, aussi bien avec les iSGLT2 qu'avec les ARGLP-1**. Certaines données suggèrent même un effet aussi favorable sur la MAFLD avec les ARGLP-1 et les iSGLT2 que celui rapporté avec la pioglitazone, le seul antidiabétique reconnu dans certaines recommandations internationales pour traiter la MAFLD (revue dans [10]).

Enfin, le développement d'agonistes doubles GIP/GLP-1 (tirzépatide) ou triples (GIP/GLP-1/Glucagon), plus puissants sur le contrôle glycémique et sur la perte pondérale, ouvrent de nouvelles perspectives en termes de possibilité de meilleure hépatoprotection chez les patients avec DT2 et MAFLD (26, 29).

Protection contre l'hépatocarcinome

Les patients avec un DT2 et une MAFLD sont à plus haut risque de développer à terme un hépatocarcinome. Alors que les effets de la **metformine** sur la MAFLD en tant que telle paraissent limités, un faisceau d'arguments suggère que cette molécule **réduit le risque d'hépatocarcinome** en comparaison avec les sulfamides et l'insuline (16). Ainsi, une méta-analyse de 19 études incluant un total de 550.882 personnes avec un DT2 a montré que les utilisateurs de la metformine voient une diminution du risque de cancer du foie de 48% par rapport aux non-utilisateurs (30). Les données sont moins nombreuses avec la pioglitazone et avec les médicaments les plus récents, que ce soit les ARGLP-1 ou les gliflozines, même si quelques résultats préliminaires paraissent prometteurs, y compris en termes de survie chez des patients présentant déjà un hépatocarcinome (10).

Conclusion

La prise en charge d'un patient présentant un DT2 et une hépatopathie peut représenter un défi pour le clinicien. Cependant, les données disponibles sont, dans l'ensemble, rassurantes. Les propriétés PK des agents anti-hyperglycémiants sont globalement peu influencées par la présence d'une hépatopathie plus ou moins avancée et généralement aucun ajustement posologique n'est recommandé. Le profil de sécurité est globalement bon, même si on se méfiera d'un risque d'acidose lactique avec la metformine si l'hépatopathie est associée à une insuffisance rénale avancée ou d'hypoglycémies sévères chez les patients traités par sulfamides ou glinides. C'est le cas, en particulier, chez les patients présentant une cirrhose avancée. Les données les plus intéressantes largement rapportées au cours des dernières années concernent les effets favorables des ARGLP-1 et des iSGLT2 sur les marqueurs biologiques ou d'imagerie de la MAFLD. C'est d'autant plus intéressant que, jusqu'alors, seule la pioglitazone avait montré des effets bénéfiques, un médicament peu utilisé en raison d'un profil de sécurité contesté, et que la metformine, les sulfamides et l'insuline n'avaient que peu d'impact sur les paramètres de la MAFLD. Par contre, la metformine semble protéger contre la survenue d'un hépatocarcinome, ce que les nouveaux antidiabétiques n'ont pas encore vraiment démontré. Des études recourant à des biopsies hépatiques sont encore limitées (devenu le critère «gold standard»), mais plusieurs études prospectives sont en cours pour démontrer une diminution du risque de fibrose/cirrhose chez les patients DT2 avec simple stéatose traités par un ARGLP-1 ou un iSGLT2.

En cas d'hépatopathie avancée chez un patient DT2, une étroite collaboration entre le diabétologue et l'hépatologue doit être recommandée.

Références

1. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:284-96.
2. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. JHEP Rep 2019;1:312-28.
3. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology 2020;158:1999-2014 e1.
4. Scheen AJ, Luyckx FH, Esser N, et al. Stéatohépatite non alcoolique (NASH): un modèle d'inflammation métabolique («métaflammation»). Rev Med Liege 2022;77:316-22.
5. Petroni ML, Brodosi L, Marchesini G. The treatment of diabetes in advanced liver disease: change of a paradigm. Ann Hepatol 2023;28:100772.
6. Yen FS, Hsu CC, Wei JC, et al. Selection and warning of evidence-based antidiabetic medications for patients with chronic liver disease. Frontiers Medicine 2022;9:839456.
7. Moon JS, Hong JH, Jung YJ, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Trends Endocrinol Metab 2022;33:424-42.
8. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: a common comorbidity associated with severe complications. Diabetes Metab 2019;45:213-23.
9. Scheen AJ. Comparative effects between old and new antidiabetic agents on metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). Diabetes Epidemiol Manag 2023;11:100145.
10. Scheen AJ. Pharmacokinetic, toxicological, and clinical considerations for the treatment of type 2 diabetes in patients with liver disease: a comprehensive update. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2023;19:543-53.
11. Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10:839-57.
12. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus statement on dose modifications of antidiabetic agents in patients with hepatic impairment. Indian J Endocrinol Metab 2017;21:341-54.
13. Mo M, Huang Z, Liang Y, et al. The safety and efficacy evaluation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for patients with non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. Dig Liver Dis 2022;54:461-68.
14. Pradhan R, Yin H, Yu OHY, et al. Incretin-based drugs and the risk of acute liver injury among patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2022;45:2289-98.
15. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Liver Int 2016;36:936-48.
16. Boursier J, Anty R, Carette C, et al. Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: An overview and joint statement. Diabetes Metab 2021;47:101272.
17. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. Hepatology 2014;60:2008-16.
18. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. World J Hepatol 2015;7:1652-9.
19. Simon TG, Patorno E, Schneeweiss S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and hepatic decompensation events in patients with cirrhosis and diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:1382-93 e19.
20. Morris SM, Armstrong MJ, Newsome PN. Safety and efficacy of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:1220-22.
21. Miyamoto Y, Honda A, Yokose S, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on liver cirrhosis patients with refractory ascites: a literature review. J Clin Med 2023;12:2253.
22. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:615409.
23. Zou CY, Sun Y, Liang J. Comparative efficacy of diabetes medications on liver enzymes and fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2023;47:102053.
24. De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. Diabetes Obes Metab 2023;25:3-17.
25. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:179-91.
26. Yabut JM, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor-based therapeutics for metabolic liver disease. Endocr Rev 2023;44:14-32.
27. Zhang E, Zhao Y, Hu H. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. Hepatol Commun 2021;5:736-48.
28. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Metab 2020;46:427-41.
29. Newsome PN, Ambery P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. J Hepatol 2023;published on line;doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.033.
30. Ma S, Zheng Y, Xiao Y, et al. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6888.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES ANNUAL CONGRESS

DIABÈTE DE TYPE 2: AGIR VITE ET DE MANIÈRE ADAPTÉE

D'après les exposés de V. Aroda (Brigham and Women's Hospital, Harvard), A. Cheng (University of Toronto), F. Cosentino (Karolinska Institutet, Stockholm), K. Khunti (University of Leicester), I. Lingvay (UT Southwestern Medical Center, Dallas), N. Marx (UK, Aachen), K. Tuttle (University of Washington), S. Verma (Unity Health,Toronto)

La pierre angulaire des dernières recommandations ADA/EASD est un plan de traitement holistique centré sur le patient diabétique. Cette approche multifactorielle et spécifique au patient comporte naturellement le contrôle de la glycémie, mais porte tout autant sur la perte de poids durable, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire et la protection cardiorénale. Les GLP-1 RA – tel le sémaglutide – sont avant tout des agents hypoglycémiants, mais certaines molécules ont démontré des effets supplémentaires, raison pour laquelle elles sont recommandées chez les patients diabétiques de type 2 avec des antécédents ou à haut risque cardiovasculaire (1).

Les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques sont intimement liées

Un tiers des patients diabétiques de type 2 (DT2) souffrent de maladies cardiovasculaires (MCV) (2). Ces dernières constituent d'ailleurs la principale cause de mortalité (50%) chez les patients diabétiques (3). En outre, pas loin de 40% des patients DT2 présentent une maladie rénale chronique (MRC) (4), dont la présence péjore encore le pronostic CV (5). Dernière statistique édifiante, 86% des patients DT2 sont en surpoids ou obèses (6).

Il faut dire que le diabète, l'obésité et les MCV partagent de nombreux facteurs de risque – hypertension (HTA), hyperglycémie, état pro-inflammatoire, dyslipidémie et adiposité abdominale – et leurs mécanismes pathophysiologiques sont étroitement intriqués.

Le principal facteur physiopathologique du DT2 est l'obésité (6). Il a été montré qu'elle accroît le risque CV en l'absence d'autres anomalies métaboliques (DT, HTA, hyperlipidémie). Le risque CV augmente cependant de manière quasi exponentielle avec le nombre de ces anomalies (7).

Les données indiquent que le contrôle des facteurs de risque (glycémie, TA, excès pondéral) est associé à une réduction de ≥ 50% des événements CV, mais aussi que seulement ≤ 20% des personnes souffrant de DT2 atteignent les objectifs fixés en matière de facteurs de risque (8). Malgré les thérapies actuelles fondées sur des données probantes, le risque résiduel d'événements CV persiste (2, 3).

Un contrôle précoce de la glycémie réduit le risque de complications

L'élévation de la glycémie se montre délétère dès le début du DT2 et est associée à la survenue ultérieure de complications micro- et macrovasculaires (9). **Retarder le contrôle augmente la mortalité toutes causes confondues et le risque d'infarctus** (effet dit de «mémoire métabolique») (10). A contrario, il a été montré qu'un contrôle précoce et durable de la glycémie entraîne une plus grande réduction des risques de complications (11). La réalité est cependant éloignée de cet idéal, puisqu'environ la moitié des personnes atteintes de DT2 continuent à avoir un taux d'HbA1c ≥ 7% (12).

VC934F_MS15052

Les essais cliniques ayant évalué les **GLP-1 RA** ont montré de manière consistante des réductions significatives de l'HbA1c (13). Dans le programme SUSTAIN, les diminutions observées sous **sémaglutide sous-cutané** variaient de 1,5 à 1,8% (14, 15, 16).

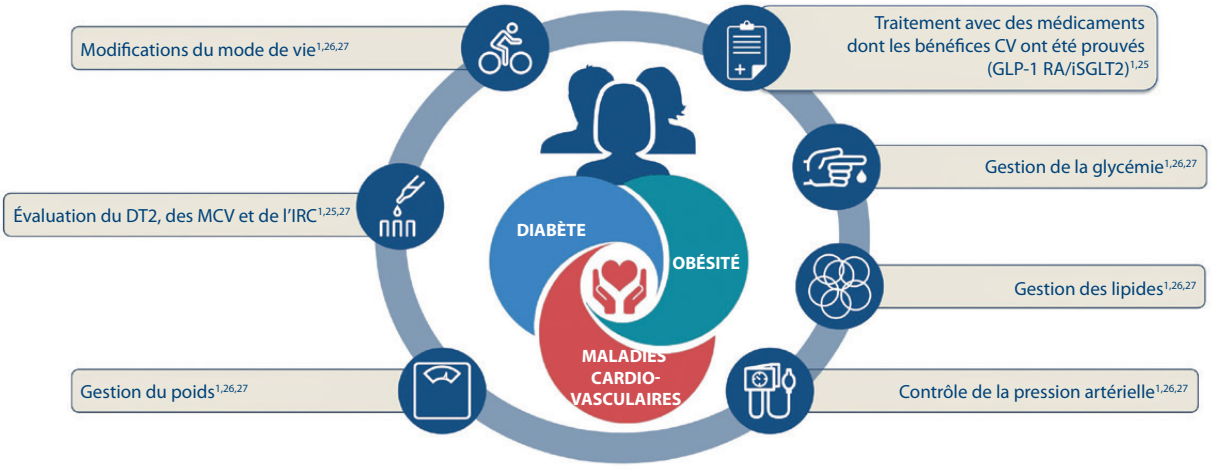
Les **GLP-1 RA** sont cependant prescrits assez tard dans le décours du DT2 (en moyenne 6,1 ans après le diagnostic) et encore, chez un nombre limité de patients (3,3% dans l'étude DISCOVER, mais c'était avant qu'ils ne soient recommandés en première ligne) (17-18). C'est d'autant plus dommageable 1) que **leur initiation précoce permet de contrôler davantage de patients (sémaglutide oral, étude PIONEER 1)** (19) et 2) qu'**ils agissent sur l'entièreté du spectre cardio-réno-métabolique** (1).

Les GLP-1 RA, ayant un effet CV prouvé, sont en première ligne du traitement des patients DT2 atteints ou à haut risque de maladie CV

En conséquence, les **GLP-1 RA** dont le bénéfice CV a été prouvé sont inclus dans le rapport de consensus 2022 **ADA/EASD**, en tant que traitement de première intention pour les personnes souffrant de DT2 et de maladie CV athéroscléreuse ou présentant des indicateurs

«Il est essentiel d'éviter l'inertie thérapeutique pour atteindre les objectifs d'HbA1c chez toutes les personnes atteintes de DT2, un contrôle glycémique précoce et durable étant associé à une réduction du risque de complications» (1).
Vanita Aroda

Prise en charge des maladies cardiométaboliques: une approche holistique centrée sur la personne (1, 20).



La méta-analyse des «CV Outcomes Trials» a montré que les GLP-1 RA sont associés à des réductions significatives de 14% des 3P-MACE (**décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals**), de 13% des **décès CV**, de 17% des **AVC fatals ou non fatals** et de 21% d'un **critère rénal composite** (développement d'une macroalbuminurie, doublement de la créatinine sérique ou baisse d'au moins 40 % du DFGe, dialyse ou décès dû à une maladie rénale) (20, 21) (une stabilisation de la fonction rénale a été documentée pour le sémaglutide dans SUSTAIN 6 et PIONEER 6) (22, 23).
Une autre méta-analyse, regroupant les études randomisées contrôlées menées chez les sujets DT2, a mis en évidence que le bénéfice CV s'observait que les patients présentent une maladie CV établie ou pas (24). Ce **bénéfice CV** s'explique par des **effets indirects** (diminution de la TA, du poids et de l'HbA1c), mais aussi par **divers effets antiathéroscléreux directs** (amélioration de la fonction endothéliale, diminution de l'activation et de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, réduction de l'inflammation vasculaire et de l'accumulation des lipides dans des modèles animaux) (25).

de risque CV élevé (1). Les récentes lignes directrices de l'**ESC** pour la prise en charge des maladies CV chez les patients présentant un diabète vont dans le même sens et préconisent aussi les GLP-1 RA (et les iSGLT2), ayant un effet CV prouvé, pour réduire le risque de MCV chez les patients atteints de DT et de maladie CV (ou à risque élevé/très élevé selon SCORE2-Diabetes), indépendamment du contrôle de la glycémie et des médicaments concomitants contre la glycémie, et en complément des traitements antiplaquettaires, antihypertenseurs et hypolipidémiants habituels (20).
Afin d'éviter l'inertie thérapeutique, l'ADA/EASD recommande d'évaluer et d'adapter le traitement sur une base régulière (3-6 mois) (1).

Éviter l'inertie thérapeutique, intensifier le traitement par les GLP-1 RA

Le traitement par GLP-1 RA a le potentiel d'améliorer le tableau cardio-réno-métabolique. Ainsi, une analyse post hoc programme PIONEER a montré que le traitement par sémaglutide oral augmente la proportion de personnes atteignant des améliorations cliniquement pertinentes de l'HbA1c (≥ 1%) et du poids corporel (≥ 5%), en comparaison avec divers comparateurs (empagliflozine, sitagliptine, liraglutide, placebo; ± 20% vs max. 8%) (28).

La question suivante est donc celle de l'**optimisation** du traitement par **GLP-1 RA**.

Approche n°1: les GLP-1 RA peuvent être initiés

Dans des études menées sur le terrain («*real world studies*»), l'instauration d'un AR-GLP1 à longue durée d'action a été associée à des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c (-1%) et du poids corporel (-2,6kg) après 6 mois, et les bénéfices ont été maintenus après 12 mois. En pratique, plus de personnes atteignent leur objectif glycémique, dans l'absolu et sans gagner de poids, avec les **GLP-1 RA** qu'avec les antidiabétiques oraux «classiques» ou l'insuline (29, 30).

Approche n°2: les GLP-1 RA peuvent être interchangés

Le passage d'un **GLP-1 RA** à un agoniste à longue durée d'action (dulaglutide, sémaglutide) permet d'intensifier le traitement et d'aider les patients à atteindre les objectifs thérapeutiques (HbA1c, poids) (29).

«L'utilisation des GLP-1 RA et des iSGLT2 est plus faible chez les personnes diabétiques souffrant de maladies CV athéroscléreuses, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale chronique que chez celles qui n'en souffrent pas («risk-treatment paradox»)».
Kamlesh Khunti

Références
1. Davies MJ, et al. Diabetes Care 2022;45:2753-86.
2. Mosenzon O, et al. Cardiovasc Diabetol 2021;20:154.
3. Einarson TR, et al. Cardiovasc Diabetol 2018;17:83.
4. Jankowski J, et al. Circulation 2021;143:1157–72.
5. Afkarian M, et al. J Am Soc Nephrol 2013;24:302–8.
6. Daousi C, et al. Postgrad Med J 2006;82:280–4.
7. Caleyachetty R, et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:1429–37.
8. Wong ND, et al. Nat Rev Cardiol 2023;20:685-95.
9. Laiteerapong N, et al. Diabetes Care 2019;42:416–26.
10. Lind M, et al. Diabetes Care 2021;44:2231–7.
11. Lachin JM, et al. Diabetes Care 2021;44:2225–30.
12. Fang M, et al. N Engl J Med 2021;384:2219–28.
13. Yeh TL, et al. PLoS One. 2023;18(1):e0278685.
14. Ahmann AJ, et al. Diabetes Care 2018;41:258–66.
15. Pratley RE, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275–86.
16. Capehorn MS, et al. Diabetes Metab 2020;46:100–9.
17. Boye KS, et al. Drugs R D 2019;19:213–25.
18. Arnold SV, et al. BMC Endocr Disord 2022;22:111.
19. Aroda VR, et al. Diabetes Care 2019;42:1724-32.
20. Marx N, et al. Eur Heart J 2023;44:4043-140.
21. Sattar N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:653–62.
22. Tuttle KR, et al. Kidney Int 2023;103:772–81.
23. Inker LA, et al. J Am Soc Nephrol 2019;30:1735–45.
24. Marisco F, et al. Eur Heart J 2020;41:3346-58.
25. Sharma A, Verma S. Can J Diabetes 2020;44:93–102.
26. Ozkan B, et al. Circulation 2023;147:1887–90.
27. Joseph JJ, et al. Circulation 2022;145:e722–e759.
28. Dungan KM, et al. Diabetes Ther 2023; 14(8):1415-25..
29. Di Dalmazi G, et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:892702.
30. Desouza C, et al. BMJ Open Diabetes Res Care 2020;8:e001830.

BE23RYB00152 – Dec 2023

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

Rybelsus® 3 mg comprimés. **Rybelsus® 7 mg** comprimés. **Rybelsus® 14 mg** comprimés. **Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications** : Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du sémaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou iSGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du sémaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. Oubli de dose : Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. Populations particulières : *Sujets âgés :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). Liste des effets indésirables : La liste répertorie les effets indésirables du sémaglutide oral rapportés lors des essais de phase 3 et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables (excepté les complications de la rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. *Très fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. *Fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprennent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent). La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. *Peu fréquent :* Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, retard de la vidange gastrique, lithiase biliaire, perte de poids, dysgueusie. *Rare :* Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. Description de certains effets indésirables : *Hypoglycémie :* Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants. *Réactions indésirables gastro-intestinales :* Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. *Complications liées à la rétinopathie diabétique :* Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). *Immunogénicité :* Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. *Augmentation de la fréquence cardiaque :* Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. 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 - www.notifieruneffetindesirable.be. *Luxembourg* : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - www.guichet.lu/pharmacovigilance. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. **Numéros d'AMM** : Rybelsus *3 mg :* EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 09/2023.

Dosages	Prix public 2024	Intervention patient (A)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €

RYBELSUS®
semaglutide tablets

Rybelsus® réduit plusieurs facteurs de risque cardiométabolique* chez les personnes atteintes de diabète de type 2[1-8]

L'efficacité d'un GLP-1 RA** dans un comprimé par jour ![1,7]

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

1. SPC Rybelsus® 09/2023, Novo Nordisk. **2.** Husain M et al. N Engl J Med 2019; 381:841–851. **3.** Rodbard HW et al. Diabetes Care 2019; 42:2272–2281. **4.** Pratley R et al. Lancet 2019; 394:39–50. **5.** Aroda VR et al. Diabetes Care 2019; 42:1724–32. **6.** Zinman B et al. Diabetes Care 2019; 42:2262–2271. **7.** Thethi TK et al. Diabetes Obes Metab 2020; 22:1263-1277. **8.** Mosenzon O et al. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):172.

* Rybelsus® demonstrated a **numerical reduction** in MACE events (-21%)[1,2], VLDL cholesterol[1,3,4], triglycerides[1-7], systolic blood pressure[1-5] and a significant reduction in HbA_{1c}[1-7], body weight[1,2,4-7], waist circumference[4,6] and inflammation (hsCRP)[1,3,5,8] vs placebo.

** GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist.

Pour plus d'information, contactez Novo Nordisk : info.nnbelux@novonordisk.com

BE23RYB00152 – Dec 2023

novo nordisk®

Pionnières de l'oncologie expérimentale et femmes d'exception: **Rita Levi-Montalcini et Eugenia Sacerdote de Lustig**

Hernan Valdes-Socin
Professeur Associé, Université de Liège; Chef de clinique, CHU de Liège

Hernan Valdes-Socin

Le 27 novembre 2011, le Dr Eugenia Sacerdote de Lustig décède à Buenos Aires, à l'âge exceptionnel de 101 ans. L'année suivante, à Rome, s'éteint à son tour sa cousine, la Dr Rita Levi-Montalcini, le 30 décembre 2012, âgée de 103 ans.
Nées à Turin, toutes deux femmes d'exception, pionnières de l'oncologie expérimentale, elles auront traversé deux siècles et deux guerres mondiales, en endurant les préjugés de leur condition de femmes, scientifiques et juives.
Les lois antisémites imposées par l'Italie fasciste de Mussolini les poussent d'abord à la résistance, puis à l'exil. Elles continuent outre-Atlantique leur quête scientifique, avec persévérance et ténacité. L'histoire de leur vie est l'histoire d'une passion singulière. Femmes engagées, chercheuses de vérité, passeuses de savoir... Voici leur histoire, que nous retraçons dans cet article.

Rita et Eugenia: enfance et jeunesse à Turin

«Ma sœur jumelle Paola et moi, sommes nées à Turin le 22 avril 1909, les plus jeunes de quatre enfants», se rappelle Rita. *«Nos parents étaient Adamo Levi, ingénieur électricien et mathématicien doué, et Adèle Montalcini, peintre talentueuse et être humain exquis»* (1).

Eugenia Sacerdote est également née à Turin, le 9 novembre 1910. Elle a deux frères aînés. Son père, avocat, décède d'une leucémie chronique alors qu'elle est seulement un enfant. Elle sera élevée par sa mère et deux de ses oncles, dans un milieu bourgeois (2, 3).

Les premières années à l'école primaire d'Eugenia et Rita coïncident avec la Première Guerre mondiale. Elles connaissent ainsi les bombardements et les privations d'une guerre qui laissera des millions de morts et d'autres millions d'invalides. À la fin de la Grande Guerre, succédera en 1920 l'épidémie de grippe espagnole, qui fera plus de 50 millions de victimes. Eugenia ne le sait pas encore, mais elle aura un rôle d'avant-poste en tant que médecin, pendant l'épidémie de poliomyélite, qui se déroulera à Buenos Aires, dans les années cinquante.

Giuseppe Levi (1872-1965): une rencontre singulière en faculté de médecine

Rita et Eugenia sont cousines (**Figure 1**). Elles partagent une vie sociale et de famille à Turin. Alors qu'Eugenia préfère les vacances à la mer, Rita passe ses étés à la montagne.

Les deux cousines ont reçu une éducation classique dans un lycée de jeunes filles. Mais elles décident d'étudier la médecine, sans en souffler un mot à leurs parents (1-3). Pendant un an, elles suivent des cours de rattrapage, incluant le latin, le grec et les matières scientifiques. Rita étudie de bonne heure, Eugenia étudie de nuit: elles réussiront ensemble leurs examens d'entrée.
En octobre 1930, Rita et Eugenia sont admises en faculté de médecine (**Figure 2**). Elles ne sont que quatre femmes parmi 500 hommes. En première année, elles doivent endurer les brimades de leurs collègues et des remarques déplaisantes de certains professeurs. En deuxième année, plus affirmées, elles intègrent comme internes l'Institut d'Anatomie, dirigé d'une main de fer par le Pr Giuseppe Levi.

V3074F

Il est leur tuteur dans l'apprentissage des techniques histologiques. Giuseppe Levi réussit à transmettre la passion pour la recherche à ses brillants étudiants. Peu de professeurs peuvent se targuer d'avoir eu parmi leurs élèves autant de prix Nobel. En sus de Rita dont on parlera, deux autres de ses étudiants ont ensuite remporté le prix Nobel de médecine ou de physiologie: Salvador Luria (1912-1991) sera récompensé en 1960 pour ses travaux pionniers concernant le mécanisme de réplication et la structure génétique des virus. Renato Dulbecco (1914-2012) le sera aussi en 1975 pour son travail sur les oncovirus et les mécanismes de carcinogenèse (1-4).

En 1936, dans une des réunions que le professeur organisait dans l'Institut de Physiologie de Haute Montagne, Eugenia rencontre son futur mari, Maurizio Lustig. Ils se revoient en 1937, se marient et vont vivre à Rome (4).

Lorsque le «*Manifesto della Razza*» de Mussolini est promulgué en juillet 1938, la vie pour les juifs en Italie devient de plus en plus pénible. En tant que médecins juifs, ni Rita ni Eugenia ne peuvent exercer (1, 2). Dans ses mémoires (4), Eugenia raconte avoir été expulsée avec son mari d'un restaurant à Rome, car le Maréchal Goering et ses officiers y étaient. Maurizio travaille comme ingénieur pour l'entreprise Pirelli, spécialisée dans la fabrication des pneus, qui lui propose alors un poste à Buenos Aires. En 1939, Eugenia et son époux Maurizio décident, contraints, d'émigrer en Amérique latine.

La même année, Rita accepte l'invitation du Pr Laruelle pour travailler dans son laboratoire à Bruxelles, alors que le Pr Levi se déplace à Liège, par invitation du Pr Firquet. Mais la guerre éclate. La Belgique étant envahie par les nazis, professeur et disciple retournent à Turin (1).

Eugenia Sacerdote de Lustig: des Alpes au Rio de la Plata

En juillet 1939, Eugenia, sa fille Livia et son mari Maurizio embarquent pour l'Amérique du Sud. Le 1er septembre de cette année éclate la Deuxième Guerre mondiale. Eugenia et Maurizio vivent d'abord au Brésil, puis se déplacent en Argentine. Eugenia, dont on ne reconnaît pas le diplôme italien, ne peut exercer la médecine. Elle décide de se tourner vers la recherche (2-4).

Figure 1:
Rita et Eugenia adolescentes.

Figure 2:
Eugenia (à gauche) et Rita (à droite) lors de leur passage en Faculté de Médecine.

En 1942, armée de courage, elle se présente à Pedro Rojas, professeur d'histologie de la faculté de Buenos Aires. Elle lui propose ses connaissances en culture cellulaire. Elle se voit ainsi attribuer un poste *ad honorem* (4).

Au cours des années 1942-1947, Eugenia est finalement embauchée par l'Institut National d'Anatomie Générale et Embryologie. Elle y travaille avec un chercheur polonais, J. Szepzenwol, sur l'automatisme musculaire de tissus embryonnaires *in vitro* (5). En 1944, elle devient chef de la section de Culture cellulaire. Entre 1946 et 1956, elle collabore avec le Dr Roberto Mancini (6) au sein de l'Institut expérimental pour l'étude et le traitement du cancer «Ángel H. Roffo»: ils étudient les effets de différents sérums et molécules sur le tissu connectif et les cellules *in vitro* (**Figure 3**). Entre 1950 et 1959, elle travaille aussi les après-midi dans l'Institut Bacteriológico Nacional «Carlos Malbrán», où elle est convoquée par le Dr Armando Parodi pour travailler sur le virus de l'influenza, le virus coxsackie et celui de la poliomyélite (6-8).

En janvier 1953, à Buenos Aires, une épidémie de poliovirus éclate. Ce virus, qui entraîne une paralysie spinale infantile, est très redouté pour le risque d'arrêt respiratoire et de décès. À l'époque, les seuls traitements disponibles sont les gammaglobulines des survivants et les poumons d'acier (**Figure 4**). Le ministère de la santé argentin charge Eugenia de la prise en charge du diagnostic des cas de poliomyélite. Le diagnostic se fait en testant le sérum des malades avec des cultures de cellules d'embryons humains. Les cellules périssent en présence du virus (2-4).

Pendant les deux années que dure l'épidémie, elle et sa technicienne se mettent en danger en manipulant un matériel hautement infectieux. Elles doivent prendre des précautions extrêmes et brûlent le matériel de travail à la fin de chaque journée. Eugenia songe aussi à mettre à l'abri ses enfants en dehors de la capitale, car elle redoute de les infecter. Lorsque Jonas Salk (1914-1995) développe son vaccin inactivé contre la polio, Eugenia est recrutée avec d'autres soignants par l'Organisation Mondiale de la Santé pour voyager aux USA et au Canada. Sa mission est d'étudier les effets du vaccin et les procédures diagnostiques de la maladie. À son retour, elle recommande le vaccin aux autorités. En outre, elle vaccine ses enfants et elle-même, pour donner l'exemple.

Figure 3:

Eugenia Sacerdote de Lustig travaillant en chambre de culture cellulaire. Instituto Roffo (1953).

L'Argentine devient l'un des premiers pays à bénéficier du vaccin, vaccin pour lequel Salk n'avait enregistré aucun brevet! Eugenia devient chef de la section de virologie de l'institut. Suite à une agression dans le cadre d'une action syndicale l'empêchant d'y travailler, elle démissionne de son poste au Malbran (2-4).

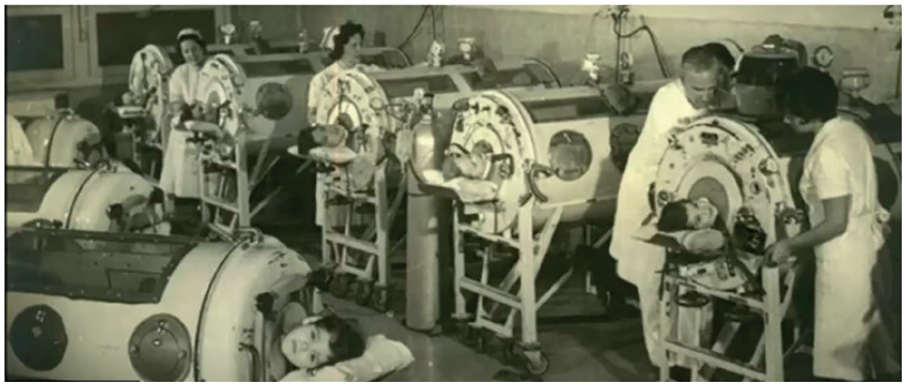
En 1958, le prix Nobel Bernardo Houssay fonde le CONICET, institut national de la recherche argentin, et lui propose une carrière de chercheur (9). Elle le devient en 1961, et poursuivra ses activités de recherche dans l'institut Roffo. Eugenia est nommée professeur de biologie cellulaire, à la faculté de sciences de Buenos Aires: elle obtient enfin la reconnaissance de son diplôme. En 1966, un coup d'état militaire survient. La répression foudroie les étudiants et les professeurs d'université. Eugenia est contrainte, encore une fois, de démissionner de sa chaire. Elle poursuit cependant ses recherches et continue à transmettre ses vastes connaissances sur la culture cellulaire. Elle dirige ainsi plus de trente thèses, dont beaucoup de jeunes femmes, qui se forment sous son aile. En 1970, elle perd son mari.

Eugenia Sacerdote travaillera jusqu'à ce que ses yeux ne le lui permettent plus. Son dernier sujet de recherche a porté sur les rapports entre la maladie d'Alzheimer et le cancer. En effet, à l'âge de 90 ans, une tumeur à l'œil gauche nécessite un traitement par curiethérapie aux USA, puis elle est atteinte de dégénérescence rétinienne. Sa vue ne lui permet plus alors d'accéder au microscope ni à la lecture. Au fil de sa longue vie, elle recevra de nombreux prix. À l'âge de 101 ans, en reconnaissance de la nation à sa carrière exemplaire, l'Argentine, son pays d'adoption, lui décerne la médaille du Congrès du Bicentenaire de la Révolution de Mai. Eugenia n'a jamais trop aimé parler dans ses interviews de ces honneurs... Pour ses enfants Leonardo, Mauro et Livia, ses petits-enfants et ses arrière-petits-enfants, elle préfère plutôt condenser ses souvenirs dans un petit ouvrage, intitulé «*Des Alpes au Río de la Plata*» (4). «*J'aime à penser que j'ai aidé tant de jeunes à trouver leur chemin, à dire les choses librement et à défendre leurs idées, s'ils pensent qu'elles sont justes. La science est une force indépendante de toute autre influence*», conclut-elle dans ses mémoires (4).

Figure 4:

Épidémie de poliomyélite en Argentine.
A. Enfants malades de polio, soignés avec les pull-motor (poumons d'acier).
B. Timbre commémoratif de l'épidémie de poliomyélite en Argentine (1956).

A.



B.

Rita Levi-Montalcini: des embryons de poulet au prix Nobel

Parmi ses collègues d'université, Rita a un admirateur secret, Germano Rondolini, qui devient, comme elle, neurologue. Après la faculté, ils continuent à se voir avec assiduité. Germano se décide un jour à lui déclarer sa flamme (1). Mais le 17 novembre 1938, les mariages entre juifs et ariens sont formellement interdits. Rita part à Bruxelles. L'année suivante, Germano contracte la tuberculose. Il maintient cependant un lien épistolaire quotidien avec Rita, pendant la durée de son séjour à Bruxelles. Lorsqu'elle rentre en Italie, en juillet 1939, elle va lui rendre visite à son lit de malade. Mais, «*ce n'est que pour assister au rituel avec lequel les vivants disent au revoir à quelqu'un qui part pour un long voyage, de destination inconnue*» (1). Dans ses mémoires, Rita confie pudiquement ne pas avoir regretté de ne pas avoir fondé une famille. Plus rien ne la retiendra de poursuivre son destin.

En 1940, l'Italie rejoint la Deuxième Guerre mondiale. Les déportations de juifs se poursuivent. Rita décide de continuer ses recherches dans un laboratoire monté clandestinement dans sa chambre. Son ancien professeur, Giuseppe Levi, s'unit à elle et devient, nous dit-elle, «son premier et unique assistant». Ensemble, ils étudient la croissance des neurones dans l'embryon de poussin à l'aide d'une technique de coloration à l'argent, développée par Camillo Golgi (1843-1926). Ils démontrent qu'en l'absence du *primordium* (ébauche d'organe), les neurones centraux étaient capables d'atteindre un haut degré de maturation et un allongement axonal vers la périphérie malgré l'absence de la cible périphérique (12, 13). Cependant, au douzième jour, tous les neurones dégénèrent, un phénomène qui avait échappé à l'attention de Viktor Hamburger lors de son travail de 1930 (11).

Figure 5:

Rita Levi-Montalcini supervisant des expériences de laboratoire en 1963 (Washington University, St. Louis, MO).

Le bombardement de Turin par les forces aériennes anglo-américaines en 1941 la contraint d'abord à abandonner Turin et à déménager ensuite dans une maison de campagne. Puis, à l'automne 1943, l'invasion de l'Italie par l'armée allemande les oblige à abandonner ce refuge dans le Piémont et à fuir à Florence, où elle reconstruit son mini-laboratoire et reprend ses expériences. «*Nous avons vécu sous terre jusqu'à la fin de la guerre*», dit-elle dans ses mémoires. Durant cette période, Rita et sa famille doivent confectionner des documents falsifiés, pour ne pas être identifiés comme étant juifs (1).

À Florence, Rita entre ensuite en contact avec les forces partisanes du «*Partito di Azione*». En 1944-1945, elle travaille comme médecin au service des forces alliées. Elle doit faire face, sans antibiotiques, à une épidémie de typhus, qui décime ses patients. En mai 1945, lorsque la guerre prend fin, laissant derrière elle des millions de morts et une grande dévastation, Rita retourne à Turin, sa ville natale (1).

En 1947, elle est invitée à l'université de Washington par Viktor Hamburger lui-même. Intrigué, ce dernier avait lu les travaux de neuro-embryologie du poulet publiés par Rita dans les Archives de Biologie de Liège, et souhaitait les reproduire. Elle accepte alors un poste à l'Université de Washington à Saint-Louis (Missouri, USA). La longue traversée de l'Atlantique se fait dans le navire Sobieski. Hasard du destin, elle partage le voyage avec son ami Renato Dulbecco, un autre futur prix Nobel (1).

À Saint Louis, elle reproduit ses expériences sur les embryons de poulet. Levi-Montalcini développe ainsi une théorie sur les cellules nerveuses embryonnaires: – elles prolifèrent, grandissent, puis meurent – ce qui allait à l'encontre du modèle décrit dans l'article de Viktor Hamburger. Rita et Viktor remarquent qu'un type particulier de sarcome de souris, lorsqu' implanté dans des embryons de poussins, stimule la croissance nerveuse. Levi-Montalcini en détermine la cause: une substance dans la tumeur qu'ils appellent facteur de croissance nerveuse (en anglais NGF). La tumeur a provoqué une croissance cellulaire similaire dans une culture de tissu nerveux en laboratoire (14). À partir de ce moment, en 1953, son collègue de l'université, le biochimiste Stanley Cohen, a pu isoler le NGF, de la tumeur. En 1960, Cohen purifie le NGF à partir des glandes salivaires de souris (15, 16). Nommée Professeur associée en 1956, puis Professeur en 1958 (**Figure 5**), Rita développe une unité de recherche à Rome, tout en poursuivant ses

activités de recherche la moitié de l'année à Saint Louis, jusqu'en 1978.

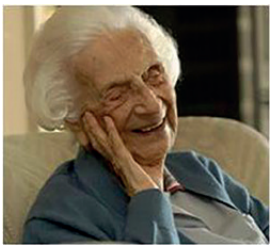
En 1986, le Prix Nobel en Médecine et/ou Physiologie est décerné à Rita et à Cohen pour «*leur découverte des facteurs de croissance*». En particulier, la découverte du NGF et le concept de facteur de croissance sont une contribution substantielle pour les neurosciences et un sujet de recherche toujours actif (17).

financer des bourses pour soutenir l'éducation des femmes africaines. En 1998, elle favorise la création de la section italienne de la Croix verte internationale, reconnue par les Nations Unies et engagée dans la prévention des conflits liés à l'exploitation des ressources naturelles. L'Italie l'honore avec le titre de sénateur à vie en 2001 «*pour avoir illustré la patrie avec de très hauts mérites dans le domaine scientifique et social*» et un timbre-poste commémoratif sera réalisé

Pour Rita Levi-Montalcini, les difficultés et obstacles étaient une source de motivation permanente. En 2006, à l'âge de 97 ans, elle a eu un vote décisif au parlement italien dans un différend budgétaire. Elle a menacé de retirer son soutien à moins que le gouvernement ne revienne sur sa décision de réduire le financement des sciences. Le financement a été réintégré et le budget adopté, malgré les tentatives de l'opposition de la faire taire en se moquant de son âge.

Figure 6:

Eugenia (à gauche) et Rita (à droite), centenaires.



L'engagement de Rita Levi-Montalcini dans le domaine humanitaire et social est également impressionnant. En 1992, avec sa sœur Paola, elle crée la Fondation Rita Levi-Montalcini Onlus dans le but de

en son honneur (**Figure 6**). En 2002, elle crée l'Institut européen de recherche sur le cerveau (EBRI), un institut de recherche international dédié exclusivement à la recherche sur le cerveau.

Conclusions

La vie et l'œuvre de ces deux pionnières de l'oncologie expérimentale nous révèlent deux femmes avec un destin d'exception (Figure 6). L'une choisit de compléter sa vie, en fondant une famille, l'autre choisit la seule voie de la science et de l'engagement personnel. Dans son poème «The Road not taken», Robert Frost (1864-1963) illustre ce choix complexe qui se pose à tout être humain (et aux cellules primordiales qui le constitueront):

«Two roads diverged in a wood, and I took the one less traveled by, and that has made all the difference» (Deux routes divergeaient dans un bois, et j'ai pris celle qui était la moins fréquentée, et cela a fait toute la différence).

Remerciements: À mesdames Michaela Thosen et Véronique Gatzweiller, pour la relecture du manuscrit.

Références

1. Levi-Montalcini, Rita, In Praise of Imperfection: My Life and Work. Basic Books, New York, 1988.
2. Laura Rozemberg. Eugenia Sacerdote de Lustig: Una pionera de la ciencia en la Argentina. Ed Asociación Dante Aleghieri 1996.
3. Catriel Etcheverri. Eugenia Sacerdote de Lustig: si pudiera seguiría yendo al laboratorio. Ed Capital Intelectual. 2008.
4. Sacerdote de Lustig, Eugenia. De los Alpes al Río de la Plata: recuerdos para mis nietos. (2005) Editorial Leviatán. Argentina.
5. Sacerdote de Lustig, E, Schajowicz, F. Contribución al estudio de la génesis de los policariociticos por medio de cultivos de tumores gigantocelulares de los huesos. Archivos de la Sociedad Argentina de Anatomía Normal y Patológica (1944). Buenos Aires. Tomo VI. 639-648.
6. Sacerdote de L, E. y Montouri, E. (1945) Acción de un extracto embrionario cardíaco sobre el miocardio. I: Actividad del extracto sobre músculo de embrión de pollo cultivado "in Vitro". Revista de la Sociedad Argentina de Biología.
7. Sacerdote de Lustig, E y Parodi, A Acción del virus "A" de influenza sobre la célula normal y tumoral cultivada "in vitro". Revista del Instituto Malbrán (1951) Tomo XV. Nro. 3.268-272.
8. Sacerdote de Lustig, E, Brachetto-Brian, D. Cultivo "in vitro" de granuloma mielopláxico proveniente de un quiste simple de los huesos. Archivos de la Sociedad Argentina de Anatomía Normal y Patológica (1946). Buenos Aires. Tomo VIII. 153-161.
9. Valdes-Socin H. Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) sa contribution à la physiologie hypophysaire. Histoire des Sciences Médicales 2018, 52 (1) 65-72.
10. Levi-Montalcini R. Biographical. Nobel Prize organization (1986)
11. Hamburger V. The effects of wing bud extirpation on the development of the central nervous system in chick embryo J. Exp. Zool., 68 (1934), 449-494.
12. Levi-Montalcini R, Levi G. Les conséquences de la destruction d'un territoire d'innervation périphérique sur le développement des centres nerveux correspondants dans l'embryon de Poulet. Arch. Biol. Liège, 53 (1942), pp. 537-545.
13. Rita Levi-Montalcini , Giuseppe Levi, "Correlazioni nello sviluppo tra varie parti del sistema nervoso. I. Conseguenze della demolizione dell'abbozzo di un arto sui centri nervosi nell'embrione di pollo, Pontificiae Academiae Scientiarum Commentarii 8 (1944): 527–75.
14. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. J. Exp. Zool., 116 (1951), 321-361.
15. Cohen S and Levi-Montalcini R. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 42 (1956), 571-574.
16. Cohen S. Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurotoxic antiserum. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 46 (1960), 302-311.
17. Rita Levi-Montalcini – Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Thu. 26 May 2022. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1986/levi-montalcini/lecture. Consultation du 22.5.22.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY ANNUAL CONGRESS

APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

D'après les exposés de Nikolaus Marx (Cardiologie, Aachen), Subodh Verma (Chirurgie cardiaque, Toronto), Tina Vilsboll (Diabétologie, Copenhagen)

Les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) présentent un risque élevé de développer une maladie cardiovasculaire (CV) (1, 2). Les nouveaux agents hypoglycémiants, à savoir les agonistes du récepteur du GLP-1 (AR-GLP1) et les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2), ont démontré des réductions robustes et significatives des événements CV majeurs chez les patients DT2* (3). Les lignes directrices en matière de diabète et de cardiologie ont réagi à ce changement de paradigme en recommandant leur utilisation chez les personnes à haut risque atteintes de DT2*, indépendamment de la nécessité d'un contrôle supplémentaire de la glycémie. Le défi est maintenant de dépister les patients diabétiques en cas d'incident CV (et les patients CV en cas de diabète) et de mettre en œuvre les traitements ad hoc (4, 5).

Le tableau épidémiologique

Grâce à un meilleur contrôle des facteurs de risque, l'incidence des principales complications CV du DT2, à l'exception de l'insuffisance cardiaque (IC), sont en régression (infarctus du myocarde aigu [IDM], maladie coronarienne, maladie cérébrovasculaire) (6-8). Actuellement, moins de 20% des patients diabétiques voient tous leurs facteurs de risque (tension artérielle, glycémie et cholestérol) correctement contrôlés (6). Chez les personnes atteintes de DT2, l'hémoglobine glyquée, la pression artérielle systolique, le débit de filtration glomérulaire et les lipides sont associés de manière indépendante aux événements cliniques (9).

La présence d'un DT2 entraîne un excès de mortalité, comparable à celui lié à des antécédents d'AVC et d'IDM, et toute combinaison de ces conditions est associée à un risque de mortalité multiplicatif (10).

Le contrôle des facteurs de risque conduit à une réduction ≥ 50% des événements CV, mais seulement ≤ 20% des personnes atteintes de DT2 atteignent les objectifs fixés en matière de facteurs de risque (8).**

S'attaquer au surrisque CV des patients diabétiques

Le DT2, les maladies CV athéroscléreuses, l'obésité et l'IC à fraction d'éjection préservée sont intimement liés et partagent différents facteurs de risque (HTA, hyperglycémie, état pro-inflammatoire, dyslipidémie et adiposité abdominale) (8, 11, 12). La prise en charge de la maladie cardiométabolique chez les patients atteints de DT2 requiert une approche holistique, multifactorielle et centrée sur la personne (4, 5).

Le **sémaglutide** fait partie des médications ciblant les récepteurs du GLP1 approuvées dans le DT2 et qui ont démontré un bénéfice CV dans les fameux «CVOTs» (-14% de 3P-MACE et -13% de décès CV dans la méta-analyse, réf. en 13). La réduction du risque d'AVC fatal ou non-fatal doit être pointée (-17%, P = 0,0002) (13).

Selon la même méta-analyse (13), les AR-GLP1 n'ont pas montré de signaux particuliers au plan de la sécurité (hypoglycémie sévère, rétinopathie, pancréatite, cancer pancréatique).

Les iSGLT2 constituent l'autre classe d'antidiabétiques ayant démontré un bénéfice CV (14). Leur mode d'action cible préférentiellement des mécanismes en rapport avec l'insuffisance cardiaque. A contrario, les AR-GLP-1 ciblent la voie de l'incrétine, inhibent les voies de la motilité gastrique, modifient les facteurs de risque CV en réduisant le poids (TA, HbA1c), confèrent une protection contre les lésions d'ischémie-reperfusion et exercent divers effets anti-athéroscléreux directs (amélioration de la fonction endothéliale, diminution de l'activation et de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, réduction de l'inflammation vasculaire et de l'accumulation des lipides dans des modèles animaux) (15, 16).

VC933F

Les AR-GLP1 en première ligne des recommandations

La place des AR-GLP1 dans les recommandations a évolué avec le temps. Ainsi, selon les dernières lignes directrices de l'ADA/EASD, qui préconisent une approche personnalisée des patients et donc la prise en compte de comorbidités, les AR-GLP1 et/ou iSGLT2 avec des effets CV sont recommandés chez les patients à haut risque ou avec une maladie CV athéromateuse établie. L'approche holistique demande non seulement de contrôler les paramètres glycémiques, mais aussi les facteurs de risque CV et le poids (17). Les recommandations actualisées de l'ESC pour la prise en charge des maladies CV chez les patients présentant un diabète ont été présentées au cours de cette édition du congrès annuel de l'ESC (5). Leur premier auteur n'est autre que Nikolaus Marx, qui présidait ce symposium. Elles recommandent les iSGLT2 et/ou les AR-GLP1 pour réduire le risque de crise cardiaque et d'AVC chez tous les patients atteints de diabète et de maladie CV, indépendamment du contrôle de la glycémie et des médicaments concomitants contre la glycémie, et en complément des traitements antiplaquettaires, antihypertenseurs et hypolipidémiants habituels.

Les AR-GLP1 et les iSGLT2 ayant démontré un bénéfice CV sont en première ligne chez les patients DT2 avec des antécédents CV (et à haut risque) (4, 5). La pratique montre cependant que les patients atteints de DT2 souffrant d'une maladie CV concomitante à leur diabète ne sont pas plus fréquemment traités par AR-GLP1 et/ou iSGLT2 que les patients atteints de DT2 qui n'ont pas ces antécédents CV. Ainsi que le montre l'étude CAPTURE, ayant impliqué 13 pays et 9.823 patients (18), seuls 21,5% des patients atteints de DT2 avec une MCV bénéficient d'un AR-GLP1 et/ou iSGLT2.

Dans l'hôpital d'Aix-la-Chapelle, où officie le Pr Marx, **l'HbA1c est mesurée chez tous les patients hospitalisés en cardiologie** (si HbA1c ≥ 6,5% et glycémie à jeun ≥ 126mg/dL: diagnostic de diabète; si HbA1c > 5,7% et < 6,5%, une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale est recommandée) et si un DT2 est diagnostiqué, un traitement associant metformine et iSGLT2/AR-GLP1 est immédiatement mis en route. Pour les considérations pratiques, le Pr Marx renvoie vers la référence 19 (**Tableau 1**).

Tableau 1: AR-GLP1, considérations pratiques et conseils aux patients (19).

Médications hypoglycémiantes concomitantes	• Stop iDPP4 • Selon l'HbA1c, stopper ou réduire (± 25%) l'insuline ou la dose de sulphonylurée
Effets secondaires gastro-intestinaux	• Il s'agit d'effets secondaires découlant directement du mécanisme d'action des AR-GLP1 • Rassurer le patient sur leur caractère transitoire et rapidement décroissant • Conseils: manger lentement de petites portions, stopper le repas sans attendre la plénitude gastrique, éviter les aliments trop épicés ou trop forts en goût, ne pas se coucher ou faire des exercices violents en post-prandial • Débuter le traitement par de faibles doses et les accroître progressivement
Injections	• Utiliser des aiguilles de faible diamètre (≤ 32 gauge)
Contrôles de laboratoire	• Fonction rénale: pas nécessaire • Fonction hépatique: pas nécessaire • Enzymes pancréatiques: si le patient est symptomatique; l'accroissement est de 20% en moyenne (pas de risque accru de pancréatite dans les études)

Comment utiliser au mieux les AR-GLP1 en pratique clinique?

Les patients atteints de DT2 présentent un risque 2 à 4 fois plus élevé de maladie coronarienne, d'AVC, d'insuffisance cardiaque, de fibrillation auriculaire et de maladie artérielle périphérique que les personnes ne souffrant pas de DT2, et lorsque les maladies CV surviennent, le pronostic est plus sombre (5).

On estime que 23 à 37% des patients atteints de maladies CV ont un diabète non détecté (5). Étant donné que la présence de ces deux pathologies a un impact majeur sur le pronostic et le traitement, les lignes directrices recommandent **un dépistage systématique du diabète chez tous les patients atteints de maladie CV. Il est également important d'évaluer le risque et la présence de maladie CV chez tous les patients diabétiques** (5).

Abréviations

DT2: diabète de type 2; CV: cardiovasculaire; MCV: maladie cardiovasculaire; AR-GLP1: agonistes du récepteur glucagon-like peptide-1; iSGLT2: inhibiteurs du SGLT2; IC: insuffisance cardiaque; IDM: infarctus du myocarde; AVC: accident vasculair cerebral; HTA: hypertension artérielle; TA: tension artérielle; HbA1c: hémoglobine A1c; iDPP4: inhibiteurs de DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4); CVOT: cardiovascular outcome trial; 3P-MACE : 3-point major adverse cardiovascular event

* Les MCV incidentes ont été définies comme un infarctus, un décès par maladie coronarienne, une intervention cardiaque (interventions coronariennes percutanées, pontage ou revascularisation coronarienne), un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque; les maladies coronariennes incidentes ont été définies comme un infarctus, un décès par maladie coronarienne ou une intervention cardiaque.

** Le sémaglutide a montré une sécurité cardiovasculaire dans l'essai PIONEER6, mais n'a pas montré de supériorité statistiquement significative en ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs par rapport au placebo (20).

Références

1. Einarson TR, et al. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):83.
2. McGurnaghan S, et al. Diabet Med. 2019;36(6):718-25.
3. Xie Y, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(9):644-56.
4. Davies, MJ et al. Diabetologia. 2022;65(12):1925-66.
5. Marx N, et al. Eur Heart J. 2023;ehad192. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
6. Stark Casagrande S, et al. Diabetes Care. 2013;36(8):2271-9.
7. Rawshani A, et al. N Engl J Med. 2017;376(15):1407-18.
8. Wong ND, et al. Nat Rev Cardiol. 2023;20(10):685-95.
9. Sattar N, et al. Circulation. 2023;147(25):1872-86.
10. The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA. 2015;314(1):52-60.
11. Valenzuela PL, et al. Nat Rev Cardiol. 2023;20(7):475-94.
12. Redfield MM, et al. JAMA. 2023;329(10):827-38.
13. Sattar N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653-62.
14. McGuire DK, et al. JAMA cardiol. 2021;6(2):148-58.
15. Sharma A, Verma S. Can J Diabetes. 2020;44(1):93-102.
16. Ussher JR, et al. Nat Rev Cardiol. 2023;20(7):463-74.
17. Davies MJ, et al. Diabetes Care. 2022;45(11):2753-86.
18. Mosenzon O, et al. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):154.
19. Marx N, et al. Circulation. 2022;146(24):1882-94.
20. Husain M et al. N Engl J Med 2019;381(9):841-51.

BE23RYB00111 - DEC 2023

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

Rybelsus® 3 mg comprimés. **Rybelsus® 7 mg** comprimés. **Rybelsus® 14 mg** comprimés. **Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications** : Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du sémaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou iSGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du sémaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. Oubli de dose : Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. Populations particulières : *Sujets âgés :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). Liste des effets indésirables : La liste répertorie les effets indésirables du sémaglutide oral rapportés lors des essais de phase 3 et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables (excepté les complications de la rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. *Très fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. *Fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprennent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent). La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. *Peu fréquent :* Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, retard de la vidange gastrique, lithiase biliaire, perte de poids, dysgueusie. *Rare :* Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. Description de certains effets indésirables : *Hypoglycémie :* Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants. *Réactions indésirables gastro-intestinales :* Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. *Complications liées à la rétinopathie diabétique :* Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). *Immunogénicité :* Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. *Augmentation de la fréquence cardiaque :* Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. 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 - www.notifieruneffetindesirable.be. *Luxembourg* : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - www.guichet.lu/pharmacovigilance. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. **Numéros d'AMM** : Rybelsus *3 mg :* EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 09/2023.

Dosages	Prix public 2024	Intervention patient (A)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €

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

1. SPC Rybelsus® 09/2023, Novo Nordisk. **2.** Husain M et al. N Engl J Med 2019; 381:841–851. **3.** Rodbard HW et al. Diabetes Care 2019; 42:2272–2281. **4.** Pratley R et al. Lancet 2019; 394:39–50. **5.** Aroda VR et al. Diabetes Care 2019; 42:1724–32. **6.** Zinman B et al. Diabetes Care 2019; 42:2262–2271. **7.** Thethi TK et al. Diabetes Obes Metab 2020; 22:1263-1277. **8.** Mosenzon O et al. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):172.

* Rybelsus® demonstrated a **numerical reduction** in MACE events (-21%)[1,2], VLDL cholesterol[1,3,4], triglycerides[1-7], systolic blood pressure[1-5] and a significant reduction in HbA_{1c}[1-7], body weight[1,2,4-7] , waist circumference[4,6] and inflammation (hsCRP)[1,3,5,8] vs placebo.

** GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist.

Pour plus d'information, contactez Novo Nordisk : info.nnbelux@novonordisk.com

BE23RYB00111 - DEC 2023

4 EOSINOPHILIC DISEASES
1 NUCALA
IN PRE-FILLED FORMS

NUCALA pharmaceutical forms	Public price [incl VAT]	Co-payment RVV/BIM	Active
pen & syringe: 1x1ml	**€1.108,86**	**€8,00**	**€12,10**
pen & syringe: 3x1ml	**€3.306,26**	**€8,00**	**€12,10**
syringe (40mg): 1x1ml	**€449,63**	**€8,00**	**€12,10**

NUCALA

the **first and only** biologic in pre-filled form approved and **reimbursed** to treat:[1,2]

1 SEA

2 CRSwNP

3 EGPA

4 HES

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older; as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control; as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory EGPA; as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled HES without an identifiable non-haematologic secondary cause.[1]

ABRIDGED SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS: Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen; EU/1/15/1043/003 1 pre-filled pen - EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack) - Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/005 1 pre-filled syringe - EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) pre-filled syringes (multipack) - Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) pre-filled syringes (multipack). Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen: Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 0.4 mL pre-filled syringe contains 40 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of the complete SPC. **Therapeutic indications:** Severe eosinophilic asthma: Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1 of the complete SPC). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): Nucala is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): Nucala is indicated as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Hypereosinophilic syndrome (HES): Nucala is indicated as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled hypereosinophilic syndrome without an identifiable non-haematologic secondary cause (see section 5.1 of the complete SPC). **Posology and method of administration:** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma, CRSwNP, EGPA or HES. Posology: Severe eosinophilic asthma: Adults and adolescents aged 12 years and over: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old: The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations. CRSwNP: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. Consideration can be given to alternative treatments in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment for CRSwNP. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 24 weeks. EGPA: Adults and adolescents aged 12 years and older: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with EGPA was supported by modelling and simulation data (see section 5.2 of the complete SPC). Children aged 6 to 11 years old weighing ≥ 40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 200 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old weighing < 40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and improvement of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of EGPA should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. HES: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of HES should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. Special populations: Elderly patients: No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2 of the complete SPC). Renal and hepatic impairment: No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2 of the complete SPC). Paediatric population: Severe eosinophilic asthma: Children aged 6 to 11 years old: Nucala 100 mg powder for solution for injection and 40 mg solution for injection in pre-filled syringe are appropriate for administration to this population. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. Children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. CRSwNP in children less than 18 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available. EGPA in children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab has not been established in children below the age of 6 years old. No data are available. HES in children aged less than 18 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children and adolescents aged less than 18 years old have not yet been established. Currently available data are described in sections "Undesirable effects", 5.1 and 5.2 of the complete SPC but no recommendation on a posology can be made. Method of administration: Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen or pre-filled syringe: The pre-filled pen or pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate, and the patient or caregiver are trained in injection techniques. For children aged 6 to 11 years old, administration must be carried out by a healthcare professional or a trained caregiver. For self-administration the recommended injection sites are the abdomen or thigh. A caregiver can also inject Nucala into the upper arm. For doses which require more than one injection, it is recommended that each injection is administered at least 5 cm apart. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled pen or pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: The pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala must be administered by a healthcare professional or a caregiver. It may be administered by a caregiver if a healthcare professional determines that it is appropriate, and the caregiver is trained in injection techniques. The recommended injection sites are the upper arm, abdomen or thigh. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **Special warnings and precautions for use:** Traceability: In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. Asthma exacerbations: Mepolizumab should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. Corticosteroids: Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of mepolizumab therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. Hypersensitivity and administration-related reactions: Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of mepolizumab. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section "Undesirable effects"). In the event of a hypersensitivity reaction, appropriate treatment as clinically indicated should be initiated. Parasitic infections: Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with mepolizumab and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. Organ threatening or life-threatening EGPA: Nucala has not been studied in patients with organ threatening or life-threatening manifestations of EGPA (see section "Posology and method of administration"). Life-threatening HES: Nucala has not been studied in patients with life-threatening manifestations of HES (see section "Posology and method of administration"). Excipients: This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially "sodium-free". **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies in adult and adolescent patients with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (20%), injection site reactions (8%) and back pain (6%). CRSwNP: In a placebo-controlled study in patients with CRSwNP, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (18%) and back pain (7%). EGPA: In a placebo-controlled study in patients with EGPA, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (32%), injection site reactions (15%) and back pain (13%). Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of EGPA patients. HES: In a placebo-controlled study in patients with HES, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (13%), urinary tract infection (9%), injection site reactions and pyrexia (7% each). Tabulated list of adverse reactions: The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled severe eosinophilic asthma studies from patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (SC) (n=263), from a randomised, double-blind placebo-controlled 52-week study in patients with CRSwNP receiving mepolizumab 100 mg SC (n=206), in patients with EGPA receiving mepolizumab 300 mg SC (n=68), in a double-blind placebo-controlled 32-week study in patients with HES receiving mepolizumab 300 mg SC (n= 54), and from spontaneous post-marketing reports. Safety data is also available from open-label extension studies in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years). The safety profile of mepolizumab in HES patients (n=102) enrolled in a 20-week open label extension study was similar to the safety profile of patients in the pivotal placebo-controlled study. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1 000 to <1/100); rare (≥1/10 000 to <1/1 000); very rare (<1/10 000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **System Organ Class:** Infections and infestations. **Adverse reactions:** Lower respiratory tract infection; Urinary tract infection; Pharyngitis. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Immune system disorders. **Adverse reactions:** Hypersensitivity reactions (systemic allergic)*. **Frequency:** Common. - **Adverse reactions:** Anaphylaxis**. **Frequency:** Rare. • **System Organ Class:** Nervous system disorders. **Adverse reactions:** Headache. **Frequency:** Very common. • **System Organ Class:** Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. **Adverse reactions:** Nasal congestion. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Gastrointestinal disorders. **Adverse reactions:** Abdominal pain upper. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Skin and subcutaneous tissue disorders. **Adverse reactions:** Eczema. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Musculoskeletal and connective tissue disorders. **Adverse reactions:** Back pain. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** General disorders and administration site conditions. **Adverse reactions:** Administration-related reactions (systemic non allergic)***; Local injection site reactions; Pyrexia. **Frequency:** Common. • * Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo in the severe eosinophilic asthma studies. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section "Special warnings and precautions for use". **From spontaneous post marketing reporting. *** The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions from patients in the severe eosinophilic asthma studies were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. Description of selected adverse reactions: Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in CRSwNP: In the 52-week placebo-controlled study, systemic allergic (type I hypersensitivity) reactions were reported in 2 patients (<1%) in the group receiving mepolizumab 100 mg and in no patients in the placebo group. Other systemic reactions were reported by no patients in the group receiving mepolizumab 100 mg and in 1 patient (<1%) in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in EGPA: In the 52-week placebo-controlled study the percentage of patients who experienced systemic (allergic and nonallergic) reactions was 6% in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% in the placebo group. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of patients in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% of patients in the placebo group. Systemic non-allergic reactions (angioedema) were reported by 1 (1%) patient in the group receiving 300 mg of mepolizumab and no patients in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in HES: In the 32-week placebo-controlled study, 1 patient (2%) reported a systemic (other) reaction in the group receiving 300 mg of mepolizumab (multifocal skin reaction) and no patients in the placebo group. Local injection site reactions: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. CRSwNP: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., erythema, pruritus) occurred in 2% of patients receiving mepolizumab 100 mg compared with <1% in patients receiving placebo. EGPA: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling) occurred at a rate of 15% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 13% in patients receiving placebo. HES: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., burning, itching) occurred at a rate of 7% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 4% in patients receiving placebo. Paediatric population: Severe eosinophilic asthma: Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. HES: Four adolescents aged 12 to 17 years were enrolled in the placebo-controlled study 200622, one adolescent received 300 mg of mepolizumab, and 3 adolescents received placebo for 32 weeks. All 4 adolescents continued into a 20-week open-label extension study 205203 (see Section 5.1 of the complete SPC). Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Brussels - Madou - Website: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 10/2022 (V07). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription. **References: 1.** Nucala SmPC. **2.** RIZIV/INAMI. Available on: https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/ProductSearch. (Last consulted: May 2023). **Abbreviations: BIM,** bénéficiaire d'intervention majorée; **CRSwNP,** chronic rhinosinusitis with nasal polyps; **EGPA,** eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; **HES,** hypereosinophilic syndrome; **RVV,** rechthebbende op verhoogde verzekeringstegemoetkoming; **SEA,** severe eosinophilic asthma.

PM-BE-MPL-ADVT-230007 - May 2023 | RE: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium.