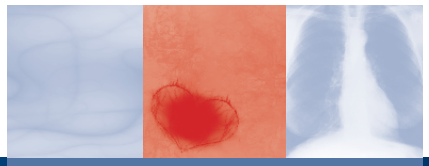
VCP
VAISSEAUX · CŒUR · POUMONS



www.vcp-bhl.be

15 décembre 2021 - 15 janvier 2022
Mensuel
Bureau de dépôt - Charleroi X
P301158
Vol 26 I N°7 I 2021

Les mécanismes sous-jacents communs au cancer et à l'insuffisance cardiaque

Wouter C Meijers, Rudolf A. de Boer (Universitair Medisch Centrum Groningen, Pays-Bas)

Prolactinome: épidémiologie et diagnostic (partie 1)

Dominique Maiter (Clin. univ. St-Luc, UCLouvain, Bruxelles), Philippe Chanson (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France)

Mésothéliome pleural: actualités sur une tumeur rare

Thierry Berghmans, Mariana Brandão (Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles)

Ce comprimé est une **innovation majeure** en diabète de type 2.

Scannez le QR code et découvrez la vidéo :

BE21RYB00046 - NOV 2021

novo nordisk®

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

Retrouvez VCP sur internet

ISSN 1371-8665

VCP_26_07_F_2021

NOUVEAU

RYBELSUS®
semaglutide tablets

Dosages	Prix public	Intervention patient (Af)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €

La puissance d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour !¹

Remboursé dès le 1er décembre 2021

▼ *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 rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables 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. *Peu fréquent :* Augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, lithiase biliaire, perte de poids. *Rare :* Réaction anaphylactique, pancréatite aigué. 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 (voir ci-dessous). **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 :** 11/2020.

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

Système national de déclaration des effets indésirables Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - pharmacovigilance@ms.etat.lu.

changing diabetes®

GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist. 1. SPC Rybelsus® 11/2020, Novo Nordisk.
Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante :info.nnbelux@novonordisk.com

BE21RYB00038 - NOV 2021

novo nordisk®

Pour les patients diabétiques de type 2 adultes, dès la bithérapie avec la metformine¹

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

Lay-out
Sandrine Virlée

Assistante de rédaction
Orianne du Quesne

Publicité
Catherine Motte
c.motte@rmnet.be

Editeur Responsable
Dr Vincent Leclercq

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

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

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

reflexion medical network

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

ÉDITORIAL

La charge mentale liée au diabète

Depuis la purification de l'insuline, il y a 100 ans, par Frederick Banting et Charles Best, de nombreux progrès ont été obtenus dans le traitement et l'accompagnement du diabète. En dépit d'une recherche active, on ne dispose toujours pas de solutions pour en guérir définitivement et quelque 463 millions d'adultes vivent avec un diabète dans le monde aujourd'hui, ce qui en fait une des plus grandes épidémies de notre temps.

À la différence d'autres maladies chroniques, le diabète, en particulier celui de type 1 (DT1), est à surveiller en permanence. Les personnes affectées doivent surveiller régulièrement leur glycémie, éviter les hypo- et hyperglycémies, analyser leurs repas et activités physiques en fonction des traitements et injections à réaliser…

Ainsi que le fait remarquer Guy Fagherazzi (*Department of Precision Health, Luxembourg Institute of Health*) dans un article dont cet éditorial découle (1), toutes ces contraintes peuvent avoir de fortes répercussions sur la vie au quotidien, les relations personnelles ou professionnelles, au point qu'on y associe une **véritable charge mentale**. Une personne vivant avec un diabète peut en effet devoir prendre jusqu'à 180 décisions par jour en lien avec sa maladie. En moyenne, une personne diabétique passe entre 6 et 10 heures par an avec un professionnel de santé pour évoquer sa maladie et consacre plus de 600 heures par an à s'en occuper.

Lorsque ce fardeau devient excessif, une **détresse liée au diabète** peut s'installer. Celle-ci se définit comme l'ensemble des problèmes de stress, d'anxiété, de fatigue ou de frustration liés à cette gestion quotidienne ou la peur des complications. **On estime qu'une personne sur 4 avec un DT1, et une sur 5 avec un DT2, présentent des niveaux élevés de détresse liée à leur pathologie**.

Cette complication est probablement sous-rapportée car elle peut être non diagnostiquée – faute d'outils facilement utilisables dans la pratique clinique – ou non évoquée lors des consultations.

Des solutions doivent être trouvées pour limiter l'impact du diabète sur la vie de tous les jours. Des options thérapeutiques, comme l'administration d'insuline par boucle fermée ou la greffe d'îlots de Langerhans, contribuent à libérer du temps utile et à diminuer la charge mentale des personnes diabétiques, et donc à réduire le risque de détresse liée au diabète. Elles ne bénéficieront toutefois pas, en tous cas à court terme, à toutes les personnes diabétiques. Détresse liée au diabète et fardeau de la maladie vont donc rester des soucis majeurs. Il est dès lors crucial, en parallèle des nouvelles thérapies, de développer des solutions innovantes et accessibles à tous pour mieux diagnostiquer et suivre la détresse liée au diabète, afin de mieux la prendre en charge. Les nouvelles technologies permettent aujourd'hui d'envisager de telles solutions.

C'est précisément l'objectif du projet de recherche *Colive Voice* (https://www.colivevoice.org/fr/#/welcome), qui se base sur l'analyse de la voix du patient. Les chercheurs souhaitent identifier un marqueur dans la voix, un «biomarqueur vocal», qui permettra de suivre la détresse liée au diabète simplement à partir de quelques secondes d'enregistrement de la voix. En effet, différents organes (poumon, larynx, cerveau…) influencent la production de la voix. Si l'un de ces organes est affecté par une maladie, cela peut avoir un impact direct sur la voix. Ces changements sont souvent inaudibles pour l'oreille humaine mais peuvent être identifiés facilement par l'intelligence artificielle.

Cette méthode non invasive, rapide et peu coûteuse pourra facilement être déployée dans les smartphones des patients diabétiques ou dans des solutions de télémédecine. Tout comme on peut faire aujourd'hui une analyse de sang pour contrôler certains marqueurs sanguins (glycémie, cholestérol…), la voix permettra bientôt le diagnostic et le suivi de nombreux paramètres dans le diabète (et d'autres maladies chroniques telles les cancers, maladies inflammatoires de l'intestin, santé mentale, sclérose en plaques, Covid-19…).

Une affaire à suivre…

Jean-Yves Hindlet

Source

1. https://theconversation.com/comment-alleger-la-charge-mentale-liee-au-diabete-170746
Pour en savoir plus: Fagherazzi G. Diabetes Epidemiology and Management 2021 https://doi.org/10.1016/j.deman.2021.100004

V3024F

Trimbow® 87/5/9µg

Conditionnement	Prix public	Patient actif	Patient VIPO
Trimbow® pMDI single pack	€ 62,66	€ 12,10	€ 8,00
Trimbow® pMDI tri-pack	€ 163,85	€ 12,10	€ 8,00

La première trithérapie fixe disponible dans le traitement de l'asthme[1]*

* Traitement d'entretien chez les patients asthmatiques adultes insuffisamment contrôlés avec une combinaison d'entretien d'un LABA et d'une dose modérée d'ICS, ayant présenté, au cours des 12 derniers mois au minimum une exacerbation[1] ; 2x2 inhalations par jour.[1]

dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

Disponible aussi en tri-pack. Remboursé en B.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Excipient(s) à effet notoire : Trimbow contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Bronchopneumopathie chronique obstructive: Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). Asthme: Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : *Adultes :* La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta 2 agoniste inhalé de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbow. Asthme : Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow (87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent notamment de la corticothérie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation. Réduction progressive de la dose : L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométasone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée. Populations particulières : *Personnes âgées :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). *Insuffisance rénale :* Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). *Insuffisance hépatique :* En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). *Population pédiatrique :* BPCO : Il n'existe pas d'utilisation justifiée deTrimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO. Asthme : La sécurité et l'efficacité de Trimbow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « *Instructions d'utilisation* » - rubrique 4.2 du RCP). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et l'indicateur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement : la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). Tableau des effets indésirables : Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométasone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Infections et infestations :* Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale[1], infection des voies urinaires[1], rhinopharyngite[1]. Peu fréquent : Grippe[1], mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, (oro)pharyngite fongique, sinusite[1], rhinite[1], gastroentérite[1], candidose vulvovaginale[1]. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Peu fréquent : Granulopénie[1]. Très rare : Thrombopénie[1]. *Affections du système immunitaire :* Peu fréquent : Dermatite allergique[1]. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. *Affections endocriniennes :* Très rare : Inhibition des fonctions surrénaliennes[1]. *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. *Affections psychiatriques :* Peu fréquent : Impatiences[1]. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice[1], troubles du sommeil[1], anxiété[1], syndrome dépressif[1], agression[1], troubles du comportement (principalement chez l'enfant)[1]. Rare : Insomnie. *Affections du système nerveux.* Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie[1], hypoesthésie[1]. Rare : Hypersomnie. *Affections oculaires :* Fréquence indéterminée : Vision floue[1] (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare : Glaucome[1], cataracte[1]. *Affections de l'oreille et du labyrinthe :* Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache[1]. *Affections cardiaques :* Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie[1], palpitations. Rare : Angor (stable[1] et instable), extrasystoles (ventriculaires[1] et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. *Affections vasculaires :* Peu fréquent : Hyperhémie[1], bouffée vaso-motrice[1], hypertension arterielle : Rare : Hématome. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Fréquent : Dysphonie. Peu Fréquent : Crise d'asthme[1], toux, toux productive[1], irritation de la gorge, épistaxis[1], érythème pharyngé. Rare : Bronchospasme paradoxal[1], exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche : Très rare : Dyspnée[1]. *Affections gastro-intestinales :* Peu fréquent : Diarrhée[1], bouche sèche, dysphagie[1], nausées[1], dyspepsie[1], sensation de brûlure des lèvres[1], caries dentaires[1], stomatite (aphteuse). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Peu fréquent : Rash[1], urticaire[1], prurit[1], hyperhidrose[1]. Rare : Angiœdème[1]. *Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :* Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses[1], douleur musculosquelettique du thorax[1]. Très rare : Retard de croissance[1]. *Affections du rein et des voies urinaires :* Rare : Dysurie[1], rétention urinaire, néphrite[1]. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Peu fréquent : Fatigue[1] : Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques[1]. *Investigations :* Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée[1], numération plaquettaire augmentée[1], acides gras libres augmentés[1], insuline sanguine augmentée[1], acidocétose[1], diminution de la cortisolémie[1]. Rare : Augmentation de la pression artérielle[1], diminution de la pression artérielle[1]. Très rare : Diminution de la densité osseuse[1]. [7] *Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow.* Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : *Dipropionate de béclométasone :* Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. *Formotérol :* Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extêmités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. *Glycopyrronium :* Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97. B-1000 Bruxelles - Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be. E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

REFERENCE : 1) SmPC Trimbow® janvier 2021.

0775/TCP/Trim/BE/02-2021/Feb 2021

Vaisseaux Coeur Poumons

Mensuel - 10x par an
(Editions spéciales incluses)

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

RÉDACTEUR INVITÉ
F Heller

COMITE DE REDACTION
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 charge mentale liée au diabète
Jean-Yves Hindlet

CARDIOLOGIE

6 Au cœur de la parathormone: lumière sur l'hyperparathyroïdie primaire et les risques cardiovasculaires
Ghali Sqalli, Germain Simon, Etienne Cavalier (CHU de Liège, ULg)

14 Les mécanismes sous-jacents communs au cancer et à l'insuffisance cardiaque
Wouter C Meijers, Rudolf A. de Boer (Universitair Medisch Centrum Groningen, Pays-Bas)

MÉTABOLISME

17 Surpoids induit par les médicaments: mieux vaut prévenir que guérir
Ann Verhaegen[1,2], Luc Van Gaal[1] (1. UZ Antwerpen; 2. ZNA, Jan Palfijn, Antwerpen)

25 Prolactinome: épidémiologie et diagnostic (partie 1)
Dominique Maiter (Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles), Philippe Chanson (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France)

32 Adénomes hypophysaires thyréotropes: une revue structurée de 535 cas adultes
Carlien De Herdt[1], Eva Philipse[1,2], Christophe De Block[1,3]
(1. UZ Antwerpen; 2. Heilig Hart Ziekenhuis Lier; 3. Universiteit Antwerpen)

PNEUMOLOGIE

40 Mésothéliome pleural: actualités sur une tumeur rare
Thierry Berghmans, Mariana Brandão (Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles)

46 Dépistage du cancer du poumon: prometteur, mais est-ce intéressant aussi à grande échelle?
Eliane Kellen[1,2], Suzanne Gabriels[3], Guido Van Hal[2,4], Mathijs C. Goossens[2,3,5]
(1. UZ Leuven, Campus St. Rafael, Leuven; 2. Centrum voor Kankeropsporing, Ruddershove, Bruges; 3. Fondation contre le Cancer, Bruxelles; 4. Épidémiologie sociale et politique de santé, Universiteit Antwerpen; 5. Vrije Universiteit Brussel)

Au cœur de la parathormone: lumière sur l'hyperparathyroïdie primaire et les risques cardiovasculaires

Ghali Sqalli, Germain Simon, Etienne Cavalier
CHU de Liège, service de chimie clinique, Liège, Belgique

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est l'un des troubles endocriniens les plus courants. Il se définit par une hypercalcémie dépendante de la parathormone (PTH) et ses caractéristiques cardinales sont l'ostéoporose, la néphrolithiase et la survenue de la maladie rénale chronique. Plusieurs études expérimentales ont établi que la PTH exerce des actions sur le système cardiovasculaire (CV), notamment au travers d'une vasodilatation et d'effets inotropes et chronotropes positifs. Les études observationnelles rapportent une prévalence plus élevée d'hypertension, de diabète de type 2, de dyslipidémie, de dysfonctionnement endothélial, d'arythmie et d'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients atteints d'HPP. Ces observations sont plus fréquentes dans les cas graves d'HPP, de même que le risque de survenue d'événements CV semble lui aussi être augmenté mais uniquement dans les cas graves d'HPP.
Les résultats obtenus pour les maladies cardiovasculaires (MCV), et dans une moindre mesure pour les anomalies CV, suite à une prise en charge chirurgicale sont inconstants en particulier dans les cas légers d'HPP. Dans la présente revue, nous décrivons les données disponibles reliant l'HPP aux MCV, ainsi que les résultats attendus suite à une prise en charge chirurgicale et/ou médicamenteuse. Sur la base des données actuelles, la présence d'une MCV n'est pas considérée comme une indication chirurgicale.

Ghali Sqalli

V3009F

➔ Ce que l'on sait déjà à ce sujet:

Les caractéristiques principales de l'hyperparathyroïdie primaire (HPP) sont bien connues, tandis que les manifestations non classiques de l'HPP, à savoir les maladies cardiovasculaires (MCV) et les anomalies neuropsychiatriques/cognitives, font l'objet d'un débat actif.

➔ Quelles nouvelles informations le présent article apporte-t-il?

Les données disponibles reliant l'HPP et les MCV, ainsi que les résultats attendus suite à une prise en charge chirurgicale et médicamenteuse sur les manifestations des MCV chez les patients atteints d'HPP sont décrits dans cet article.

Introduction

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est l'un des troubles endocriniens les plus courants (1). Il est défini par une production autonome de parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdes qui entraîne un trouble de l'homéostasie minérale, à savoir une hypercalcémie, une hypophosphatémie et une hypercalciurie, associés à des taux élevés de calcitriol et du *Fibroblast growth factor 23* (FGF23). Cela a pour conséquence une augmentation de la prévalence et de l'incidence de fractures dues à un traumatisme bas, de néphrolithiases et de maladies rénales chroniques. De plus, des études antérieures (2, 8) ont suggéré une **morbidité et une mortalité cardiovasculaire** (CV) **plus élevées dans les cas graves d'HPP**.

Au cours des dernières décennies, le diagnostic encore plus précoce de l'HPP, du moins dans la plupart des régions du monde, entraîne une forme de présentation clinique de plus en plus paucisymptomatique et ainsi modifie le mode de présentation de la maladie. De plus, les manifestations non classiques de l'HPP, à savoir les maladies cardiovasculaires (MCV) et les anomalies neuropsychiatriques/cognitives, font toujours l'objet d'un débat actif (1, 6, 8).

Les MCV font partie des pathologies les plus courantes dans la population générale mondiale et touchent la majorité des adultes après l'âge de 60 ans. Elles regroupent quatre grandes catégories, la maladie cérébrovasculaire, qui peut se manifester par exemple par un accident vasculaire cérébral, la maladie artérielle périphérique, qui peut se manifester par une claudication intermittente, l'athérosclérose aortique avec une évolution anévrysmale, et enfin les MCV qui se manifestent par un infarctus du myocarde (IM), une angine de poitrine, ou par un décès d'origine coronarienne, par exemple.

Bien que la prise en charge chirurgicale apporte un bénéfice clair en termes de manifestations rénales et osseuses (1), il existe des données contradictoires concernant l'amélioration des anomalies CV telles que la pression artérielle (PA), la fonction vasculaire, la structure et la fonction cardiaque, le profil lipidique et, plus important encore, sur la survenue de MCV (5, 6). En outre, la variante normocalcémique de l'HPP (HPP-NC), qui représente l'anomalie biochimique la plus précoce de l'HPP, avec une prévalence rapportée de 0,4% à 11%, est également associée à un profil de risque accru de MCV. Enfin, de récentes études expérimentales et cliniques indiquent une interaction entre les parathyroïdes et l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (7), soulignant ainsi la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Dans cette revue, nous décrivons les preuves qui relient l'HPP et les MCV ainsi que l'effet d'une prise en charge chirurgicale et/ou pharmacologique de l'HPP sur les MCV.

Pathophysiologie

Effet de la PTH sur le système CV

Depuis la première observation faite par Collip (8) selon laquelle l'administration systémique d'extraits de glandes parathyroïdes exerce un effet hypotenseur, il a été bien établi que la PTH et son homologue le peptide lié à la PTH (PTHrP), exercent des effets cardiovasculaires.

Le récepteur de la PTH de type I (PTHR1), principale cible de la PTH, est largement exprimé dans le système CV, y compris dans les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV), les cellules endothéliales (CE) et dans les myocytes cardiaques (9). Plusieurs études indiquent d'ailleurs que la PTH y exerce des effets directs. Plus précisément, dans les cardiomyocytes néonataux, la PTH intacte (1-84) augmente l'influx calcique et la fréquence cardiaque de 47% (10). Il en est de même dans les cardiomyocytes adultes où la PTH augmente également l'influx calcique (9). Des études sur des myocytes isolés de rat ont montré des effets inotropes de la PTH à faible dose qui sont dus à une augmentation du flux coronaire et aussi à une augmentation de la fréquence cardiaque (11). Ainsi, la PTH aurait un effet inotrope et chronotrope positif sur le muscle cardiaque. Outre les cardiomyocytes, plusieurs études indiquent que la PTH exerce un effet vasodilatateur en agissant sur les CMLV et les CE (12). Cependant, la PTH pourrait également exercer des effets athérogènes en induisant l'expression de plusieurs molécules, telles que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le récepteur des produits avancés de glycation (*receptor for advanced glycation end-products*, RAGE) et l'interleukine 6 (IL-6) qui sont impliqués dans le développement et la progression de l'athérosclérose (13). Néanmoins, la signification physiologique de ces données expérimentales, bien qu'univoque, doit être interprétée avec prudence puisque, par exemple, la concentration de PTH requise pour la vasodilatation est substantiellement supérieure aux niveaux circulants observés in vivo (9).

Facteurs de risque de CVD

Hypertension artérielle

Chez les patients atteints d'HPP, plusieurs études ont rapporté une augmentation de la prévalence de l'hypertension allant jusqu'à 65% (14). Les mécanismes sous-jacents comprennent l'effet de la PTH, du calcium et du calcitriol sur l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) ainsi que les modifications structurelles et/ou fonctionnelles du système vasculaire. En cas d'hypercalcémie aiguë, le calcium inhibe la libération de rénine, alors que lors des élévations chroniques, la rénine peut, à l'inverse, être stimulée (13).

Concernant les effets d'une parathyroïdectomie (PTX) sur la PA ou sur sa régulation, les résultats sont discordants. En effet, une étude rétrospective récente (15) portant sur 2.380 patients ayant subi une PTX a rapporté une diminution faible (0,8mmHg) mais significative de la PA moyenne ainsi qu'une diminution des besoins en médicaments antihypertenseurs. En revanche, selon certaines études réalisées à plus petite échelle (16), des effets bénéfiques significatifs suite à la PTX ont également été rapportés, tandis que d'autres ont montré une augmentation de la PA chez les patients initialement hypertendus (17).

D'un point de vue médicamenteux, le cinacalcet, un agent calcimimétique approuvé dans le traitement de l'HPP et de l'hyperparathyroïdie associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) au stade terminal, semble induire une légère diminution de la PA parmi les patients atteints d'IRC (20). Il n'existe à l'heure actuelle pas de données sur les patients atteints uniquement d'HPP. À propos de l'HPP-NC (normocalcémique), les données sur la prévalence de l'hypertension proviennent de petites études, qui ne rapportent pas une prévalence plus élevée comparée à l'HPP associée à une hypercalcémie (21).

Dans l'ensemble, la prévalence de l'hypertension semble augmenter chez les patients atteints d'HPP, mais l'effet d'une PTX sur la pression artérielle est discordant ou au mieux minime. Ainsi, sur la base des données actuelles, l'hypertension n'est pas considérée comme une indication pour une PTX.

Diabète de type 2

Chez les patients atteints d'HPP, de nombreuses études ont fait état d'une prévalence plus élevée du diabète, allant de 7,8 à 15,9% (22). En outre, dans l'étude PEARS (*Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study*) (4), une étude prospective, de cohorte appariée, par couplage de dossiers, basée sur la population, qui a inclus 1.424 patients atteints d'une HPP légère, la prévalence du diabète était de 5,7%. Le risque relatif (RR) pour la survenue d'un diabète, pendant un suivi médian de 2,9 ans, était de 1,37 (intervalle de confiance à 95% (IC): 1,01-1,86, p = 0,04).

Plusieurs mécanismes ont été identifiés dans le développement du diabète. L'hypercalcémie a été associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à une altération de l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique. De plus, la PTH stimule directement la production hépatique de glucose et diminue la consommation du glucose, tandis que l'hypophosphatémie diminue la consommation du glucose et augmente la sensibilité à l'insuline (23, 24).

En outre, la carence en vitamines D est également associée à une altération de la fonction des cellules bêta, à la résistance à l'insuline et, *in fine*, au diabète (25).

Concernant les effets d'une PTX sur la régulation de la glycémie, les résultats sont mitigés. Certaines études rapportent une amélioration (26), tandis que d'autres ne montrent aucun effet (30). Cependant, la plupart des études étaient réalisées sur une courte durée (de 6 mois à 2 ans), et consistaient en des études observationnelles et non contrôlées.

En ce qui concerne l'HPP-NC, presque toutes les données se réfèrent à de petites études dont les cas sont insuffisamment décrits, ou n'intègrent ni le dosage du calcium ionisé ni l'excrétion urinaire de calcium et ne permettent donc pas une interprétation optimale des résultats.

Deux études n'ont pas relevé de différences, que ce soit au niveau du statut glycémique ou de la résistance à l'insuline par rapport aux témoins (27). De plus, une autre étude a rapporté qu'il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence du diabète par rapport à la population de base, au cours des 4 années de suivi qui ont été réalisées (30).

En revanche, d'autres études ont rapporté des niveaux de glycémie plus élevés par rapport aux témoins (28) mais qui ne différaient cependant pas des sujets présentant une hypercalcémie (29).

Enfin, dans l'étude de Hagstrom (28), réalisée chez 15 patients qui ont subi une PTX, les taux de glycémie ont augmenté après 5 ans, par opposition aux 9 patients traités de manière conservatrice dont les taux de glycémie n'ont pas augmenté.

Dyslipidémie

Certaines études (16, 28, 59, 31) ont rapporté que les patients atteints d'HPP ont un profil lipidique plus athérogène par rapport aux témoins. En l'occurrence, ce sont principalement des concentrations plus élevées de triglycérides et plus faibles de HDL-cholestérol qui sont mises en évidence. D'autres études n'ont, quant à elles, pas rapporté de différence (32). En ce qui concerne l'impact d'une prise en charge chirurgicale, la plupart des études observationnelles prospectives ont rapporté une amélioration du profil lipidique (16, 28, 31). En revanche, les essais contrôlés randomisés (ECR) n'ont, quant à eux, pas détecté d'effets significatifs, ou du moins majeurs, sur le profil lipidique, que ce soit à court (18) ou à long terme (33).

Dans l'ensemble, les données actuelles indiquent une association entre la PTX et les facteurs de risque communs des MCV, tels que le diabète et la dyslipidémie. L'effet d'une PTX sur le statut glycémique et le profil lipidique est en général neutre ou minime. Ainsi, **sur la base des preuves actuelles,**

la présence d'un diabète et/ou d'une dyslipidémie n'est pas considérée comme une indication de PTX.

HPP: structure et fonction cardiaque (Tableau 1)

Certaines études (34) ont démontré une prévalence plus élevée des anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles chez les patients atteints d'HPP. En effet, elles rapportent une augmentation de la masse ventriculaire gauche (MVG), une dysfonction diastolique, des anomalies valvulaires et une calcification, toutes associées à un risque accru de MCV. Cependant, dans une étude seulement (35), ces observations ont été décrites indépendamment de la présence d'une hypertension.

De plus, un certain nombre d'études réalisées auprès de patients atteints d'HPP, ont rapporté une association positive significative entre les niveaux de calcium et de PTH et les anomalies fonctionnelles et structurelles cardiaques (avec ou sans augmentation de la MVG). Ces mêmes études ont montré une association négative avec la vitamine D (36).

En revanche, d'autres études, portant cette fois-ci sur des patients atteints d'HPP légère, n'ont pas mis en évidence de prévalence accrue de ces anomalies (36).

Les données concernant l'impact de la prise en charge chirurgicale sur la structure et la fonction cardiaque proviennent principalement d'études observationnelles. Une méta-analyse (37) incluant 15 études (4 ECR et 11 études observationnelles) a rapporté une baisse moyenne de 12,5% de la MVG (11,6g/m^2). Cette diminution a été observée principalement dans les études observationnelles à court terme (< 6 mois) et non dans les ECR.

De plus, des niveaux préopératoires plus élevés de PTH (mais pas de calcium), étaient associés à une diminution de la MVG. Une méta-analyse plus récente (37) reprenant plusieurs indices échocardiographiques en post-opératoire, qui comprenait 14 études portant sur 275 patients atteints d'HPP, n'a pas trouvé d'effet positif sur la fraction d'éjection (résultat primaire) ou sur plusieurs résultats secondaires, tels que le pic précoce de la fraction d'éjection, la dysfonction diastolique (rapport E/A), l'épaisseur du septum interventriculaire (IVST-mm), l'épaisseur de la paroi postérieure (PWT-mm), l'indice de masse du ventricule gauche (LVMI-g/m^2) et le temps de relaxation isovolumétrique (IVRT-ms). Actuellement, il n'existe pas de données concernant la prévalence des anomalies cardiaques et structurelles chez les patients atteints d'HPP-NC.

HPP: fonction et structure vasculaire

Plusieurs études ont évalué les différents indices d'athérosclérose, à savoir l'épaisseur intima-media de la carotide (IMTc), la fonction endothéliale au travers de la vasodilatation médiée par le flux (FMD),

Tableau 1:

Études sélectionnées rapportant l'effet d'une PTX sur la fonction/structure cardiaque et vasculaire.

Premier auteur (Référence)	Année	Type d'étude	Nombre de patients	Durée (mois)	Intervention	Évaluation	Résultats
Ejlsmark-Svensson H (19)	2019	ECR	79 HPP (33 *vs* 36)*	3	PTX vs. Obs.	PA, VOP, IA	↑ de la PA diastolique après le PTX, ↓ PWV chez les patients avec Ca io ⩾ 1,45mmol/L.
Agarwal G (47)	2013	Étude prospective cas-témoins	56 HPP 25 contrôles**	6	PTX fonction des cas	Échocardiographie 2D, TDI, FMD, NMD	↓ IMVG, amélioration de la fonction systolique et diastolique et FMD
Carrelli A (46)	2013	Étude prospective d'observation	45 HPP	6	PTX	FMD	Pas de changement ↑ FMD (350%) seulement si anormal (<2,2%/n = 15) à la ligne de base
Walker MD (45)	2012	Étude prospective d'observation	44 HPP	24	PTX	Échocardiographie 2D, Doppler carotidien	Amélioration de la rigidité carotidienne, du cIMT et de la fonction diastolique uniquement dans les cas anormaux.

IA: indice d'augmentation; PA: pression artérielle; cIMT: épaisseur de l'intima media de la carotide; FMD: dilatation médiée par le flux; Ca io: calcium ionisé; IVSd: dimension diastolique du septum interventriculaire; IMVG: indice de masse du ventricule gauche; NMD: dilatation médiée par la nitroglycérine; Obs.: observation; HPP: hyperparathyroïdie primaire; PTX: parathyroïdectomie; VOP: vitesse de l'onde de pouls; ECR: essai de contrôle randomisé; TDI: imagerie Doppler tissulaire.

*** 69 patients ont terminé l'étude, ** 25 sujets sains, normotendus et normocalcémiques. En conclusion, les données actuelles suggèrent que l'IMV pourrait s'améliorer après la PTX. Cependant, des données supplémentaires sont nécessaires à partir d'ECR à long terme.**

la rigidité vasculaire aortique, la réserve de flux des artères coronaires et enfin la calcification des artères coronaires (CAC). La plupart de ces études étaient transversales et comprenaient un nombre relativement faible de patients et de témoins. D'autres études généralement de courte durée ont rapporté des données de suivi.

En ce qui concerne l'**IMTc**, la plupart des études n'ont pas mis en évidence de différences significatives par rapport aux témoins (35, 38, 40). L'une d'entre elles a néanmoins démontré une corrélation négative entre la PTH et l'IMTc chez les patients atteints d'HPP (40). D'autres ont signalé une augmentation des valeurs de l'IMTc chez les patients atteints d'HPP (42) ou alors seulement chez les patients présentant des facteurs de risque connus et non associés véritablement à la PTH et/ou au calcium (44)
En ce qui concerne l'effet d'une PTX, la plupart des études n'ont pas montré d'amélioration significative (38, 40,41). En revanche, certaines études ont, seulement lorsqu'il s'agissait de cas particuliers ou de patients hypercalcémiques (81), montré des résultats significatifs mais seulement avec une légère amélioration de l'IMTc (42, 45).
En ce qui concerne la FMD, la majorité des études ont montré une altération des valeurs par rapport aux témoins (35, 38, 41, 42, 45) mais qui s'est corrigée à la suite d'une PTX (38, 41, 42, 45). Certaines d'entre elles ont aussi fait état d'une amélioration mais seulement dans les cas avec des valeurs anormales au départ (45, 46) tandis que d'autres n'ont pas montré d'impact au niveau de la FMD, 3 ans après la PTX (48).

La **rigidité artérielle**, qui est un élément prédicteur de la morbidité et de la mortalité liées aux MCV (évaluée par la vitesse de l'onde de pouls (VOP) carotidienne-fémorale) (49), a été étudiée chez les patients atteints d'HPP. Là encore, les principales limites de la plupart des études étaient que, à quelques exceptions près (35), ces dernières consistaient en des études cas-témoins relativement petites et que la plupart d'entre elles incluaient des patients initialement hypertendus. La plupart des études (50, 51) ont rapporté une altération de la rigidité artérielle dans l'HPP, alors que d'autres ont conclu que l'augmentation des niveaux de PTH n'est pas associée en tant que tel à des altérations des propriétés mécaniques de la paroi artérielle (35).

Concernant les effets d'une PTX, bien que certaines études aient rapporté une amélioration de la rigidité artérielle, cette dernière était soit marginale (45), soit observée uniquement chez les patients hypercalcémiques (19), ou encore à mettre en relation avec l'amélioration de la PA (95). Par opposition, certains auteurs n'ont rapporté aucune amélioration de la rigidité artérielle après une PTX curative (51).

En ce qui concerne la réserve de flux coronaire (RFC), deux études (52, 53) ont rapporté des valeurs diminuées chez les patients atteints d'HPP par rapport aux témoins. Cette diminution semblait être corrélée avec la durée de la maladie (52) et inversement avec les taux de PTH (53). La PTX a rétabli le RFC uniquement chez les patients présentant des valeurs anormales (≤ 2,5) au départ (53).

Enfin, la **calcification des artères coronaires** a été évaluée dans quatre études. Seulement l'une d'entre elles a rapporté un score CAC plus élevé chez les patients hypertendus atteints d'HPP (54), tandis que les autres (51, 55) n'ont pas montré de différence, y compris pour les HPP-NC (55). De plus, aucun effet d'une PTX n'a été démontré (51).

En conclusion, **les données actuelles suggèrent que l'HPP est associée à une fonction vasculaire anormale, en particulier dans les cas graves et chez les patients hypertendus. L'amélioration, lorsqu'elle est observée, est minime et est décrite au mieux à court terme après la PTX. L'IMTc quant à lui ne semblait pas être affecté par l'HPP.**

HPP et arythmies

Il est bien établi que les variations de la calcémie sérique, indépendamment de la cause sous-jacente, entraînent des anomalies de la conduction cardiaque (24). On observe un raccourcissement du QTc en cas d'hypercalcémie et un allongement en cas d'hypocalcémie. Cependant, il existe des données selon lesquelles, à des niveaux de calcium très élevés, le QTc pourrait être allongé (56). Par ailleurs, dans la population générale, des valeurs plus basses de l'intervalle QT, même dans la plage normale, sont associées à un risque accru de mortalité (57).

Il existe des données reliant les arythmies cardiaques telles que la bradycardie (58) et les arythmies ventriculaires (59) aux patients atteints d'HPP. Une étude relativement importante incluant 193 patients atteints d'HPP observés en période périopératoire a rapporté un raccourcissement minime de l'intervalle QT corrigé (60). La première étude portant sur l'électrocardiographie de patients atteints d'HPP a été rapportée par Rosenqvist et al. (61). Chez 20 patients atteints d'HPP et sans cardiopathie structurelle, les auteurs ont observé une augmentation significative de l'intervalle QT et QTc après l'opération. Cette dernière n'était pas liée aux changements des taux de calcium sérique (61). Dans une autre étude, Pepe et al. (59) ont signalé une corrélation négative entre les taux de calcium ionisé et le QTc ($r = -0,48$, $p < 0,05$), une réduction significative des battements prématurés supraventriculaires et ventriculaires ainsi qu'un retour à la normale du QTc après une chirurgie curative. Des résultats similaires ont été rapportés dans une autre étude (62), où les changements postopératoires du QTc étaient corrélés également aux changements des taux de magnésium. Par ailleurs, Curione et al. ont rapporté qu'il peut nécessiter jusqu'à 18 mois avant d'observer une restauration complète des anomalies du QTc (63). Actuellement, il n'existe pas de données sur les patients atteints de HPP-NC.

Dans l'ensemble, les données actuelles indiquent un raccourcissement de l'intervalle QT chez les patients atteints d'HPP.

Traitement médicamenteux chez les patients atteints d'HPP

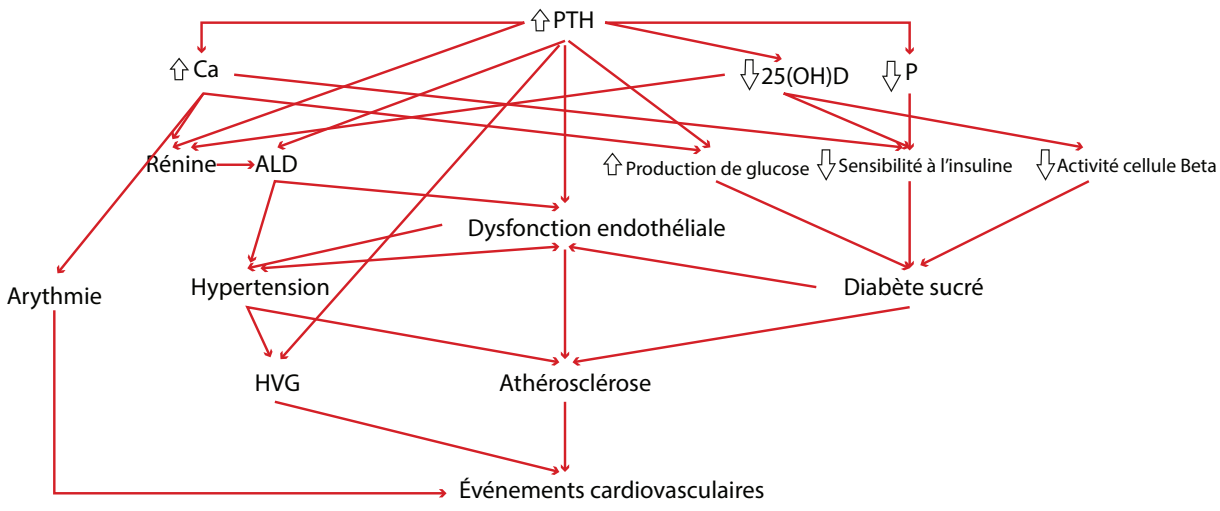
Les récentes recommandations (1) suggèrent que les traitements antirésorptifs de protection osseuse, tels que le traitement hormonal substitutif (THS), le raloxifène chez les femmes ménopausées, les bisphosphonates et le dénosumab, peuvent être envisagés chez les patients atteints d'HPP qui ne sont pas candidats à la chirurgie. Compte tenu de l'augmentation possible du risque de MCV chez les patients souffrant d'HPP, il est prudent que les cliniciens les avertissent des avantages et des effets indésirables d'un traitement de protection osseuse, en tenant compte de la balance bénéfices/risques.

En ce qui concerne le **THS**, il est bien établi que s'il est commencé après l'âge de 60 ans, il est associé à un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de maladie coronarienne (64). Le **raloxifène** augmente quant à lui le risque d'accident vasculaire cérébral fatal (HR: 1,49, IC95%: 1,00-2,24) (65).
Concernant les **bisphosphonates**, il existe de plus en plus de preuves de leurs effets favorables sur le risque CV (66). Le **dénosumab** (67) a, quant à lui, des effets neutres sur le système CV. Enfin, il existe des données prometteuses concernant l'effet du **cinacalcet** chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie associée à une IRC au stade terminal en termes de réduction du risque CV (68). En revanche, il n'existe à l'heure actuelle pas de données concernant le risque CV chez les patients atteints d'HPP en l'absence d'IRC.

Au sujet de l'effet du **traitement antihypertenseur** chez les patients atteints d'HPP, il existe un débat persistant sur la sécurité des diurétiques thiazidiques en termes d'aggravation de l'hypercalcémie. Des études expérimentales et cliniques ont établi que les thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire de calcium à la fois par la réduction du volume, mais également par une action directe sur le tubule distal (69). Une étude descriptive récente, basée sur la population du comté d'Olmsted, Minnesota (70), a rapporté 221 cas d'hypercalcémie induite par les thiazidiques. Cette étude a montré que l'incidence annuelle était de 12 à 20 pour 100.000 années-personnes (1992-2010), que le taux moyen de calcium le plus élevé était de 10,72mg/dl, et que le temps médian de diagnostic de l'hypercalcémie depuis le début de la prise de thiazidique était de 3,9 ans (4 jours-33 ans). L'hypercalcémie a persisté après l'arrêt du thiazidique dans 71% des cas. Les cas pour lesquels un diagnostic formel d'HPP avait été retenu présentaient des taux de calcium plus élevés (Ca > 11mg/dl dans 26% des cas) par rapport aux patients n'ayant pas reçu de diagnostic formel d'HPP et aussi vis-à-vis de ceux ayant une hypercalcémie induites par les thiazidiques (Ca > 11mg/dl dans 10% des cas).
Deux études ont rapporté l'effet des thiazidiques sur le profil biochimique des patients atteints d'HPP (71). Chez 1.066 patients atteints d'HPP (170 sous thiazidiques), elles ont rapporté un taux de calcium urinaire plus bas et un taux de créatinine sérique plus élevé chez les patients sous thiazidiques, alors que le calcium sérique était plus élevé seulement chez les patients plus

Figure 1:

Physiopathologie de la maladie cardiovasculaire chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire (1).



HPP: hyperparathyroïdie primaire, PTH: Parathormone, Ca: calcium, 25(OH)D: 25-hydroxy vitamine D, P: phosphate, ALD: aldostérone, HVG: hypertrophie ventriculaire gauche.

jeunes (âge < 60 ans). Les niveaux de PTH quant à eux ne différaient pas. Dans la deuxième étude (72), chez 72 patients atteints d'HPP, les thiazidiques ont entraîné une diminution significative de PTH et des taux de calcium urinaire. Cependant, 13% (8/60) et 18% (2/11) des patients dont le taux de calcium sérique était respectivement < 11,5 ou > 11,5mg/dl, ont vu leur taux augmenté de manière significative sous thiazidiques. Il n'y a pas de données concernant les effets des thiazidiques sur le développement et la progression des calculs rénaux chez les patients atteints d'HPP. Ainsi, étant donné que l'excrétion urinaire de calcium sur 24 heures est centrale dans le bilan diagnostique et la prise en charge de l'HPP (exclusion de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale, diagnostic de la HPP-NC et indication de la prise en charge chirurgicale), l'arrêt des thiazidiques est recommandé, au moins dans les cas où l'excrétion urinaire de calcium est faible voire normale. De plus, chez les patients atteints d'HPP traités ou initiant des diurétiques thiazidiques, une surveillance étroite des niveaux de calcium sérique est importante. Cette affirmation est encore plus vraie chez les patients ayant des niveaux de calcium sérique relativement élevés et qui ne sont pas des candidats à la chirurgie.

En conclusion, **les données actuelles indiquent que le traitement antirésorptif de protection osseuse par bisphosphonates et dénosumab est sûr en termes de MCV. Le traitement thiazidique semble sûr, au moins dans les cas d'hypercalcémie légère**.

Morbidité et mortalité CV

Comme indiqué ci-dessus, des études antérieures (2, 3, 8, 73) ont suggéré une morbidité et une mortalité CV plus élevée dans les cas sévères d'HPP qui, dans certains cas, persistaient même après une chirurgie réussie.

Plus précisément, Lundgren et al. (2), dans une étude menée sur 172 patients atteints d'HPP et suivis pendant 25 ans, ont démontré une mortalité plus élevée due aux MCV chez les patients âgés de maximum 70 ans (p = 0,0024), ce qui représente 43% des décès contre 30% chez les témoins. De plus, l'hypercalcémie était associée à un HR de 1,72 (IC95%: 1,24-2,37) pour la mortalité due aux MCV. Wermers et al (3), dans une étude de cohorte de 435 patients atteints de HPP, a révélé une mortalité plus élevée chez les patients se situant dans le quartile le plus élevé des taux de calcium (> 11,2mg/dl).

Récemment, une grande étude de cohorte réalisée à Tayside en Écosse (7, 8), incluant 1.683 patients atteints d'HPP légère, a rapporté un ratio standardisé de mortalité (SMR) plus élevé pour les MCV (SMR: 2,68, IC95%: 2,34-3,05) et une morbidité plus élevée pour les MCV (SMR: 1,7, IC95%: 1,54-1,87) et les maladies cérébrovasculaires (SMR: 1,60, IC95%: 1,39-1,86). De plus, ils ont signalé que des taux de PTH plus élevés (plus de 8,5pmol/L) étaient associés à la fois à des MCV mortelles et non mortelles (74). Cependant, cette étude a été critiquée (9) en raison du taux de mortalité élevé (>30%) et de l'absence du dosage de la 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)D) et ainsi qu'au fait que dans certains cas d'HPP, les dosages de PTH n'étaient pas disponibles. Des études plus récentes complexifient encore un peu plus la situation. Plus précisément, Clifton-Bligh et al. (5), sur 561 patients atteints d'HPP, traités par chirurgie ou de façon conservatrice, ont rapporté une survie réduite (taux de survie relative: 86,8%, IC95%: 84,9-86,2), indépendamment des taux de calcium ou de PTH, avec une durée moyenne d'années perdues de 7,5 ans. En revanche, Reid et al. (6), sur 611 patients atteints d'HPP, suivis pendant une durée médiane de 74 mois (49-108), ont rapporté que des niveaux de calcium plus élevés étaient associés à une mortalité accrue, dans l'ensemble de la cohorte y compris la cohorte non chirurgicale. L'association de la PTH ou de la 25(OH)D avec la mortalité était perdue dans l'analyse multivariée.

Dans l'ensemble, **les données actuelles suggèrent une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées aux MCV dans les cas graves d'HPP. Cependant, il n'est pas certain que les HPP légères ou les HPP-NC ou «asymptomatiques» comportent un risque accru de MCV.**

Conclusion

Les différents éléments indiquent que les formes sévères d'HPP, exprimées par des niveaux de calcium plus élevés qui constituent un critère de sélection à la chirurgie (selon les directives actuelles) (1, 4), sont associées à un risque accru de morbidité et de mortalité CV. Plusieurs études observationnelles ainsi que des études de cas-témoins indiquent que les HPP légères et HPP-NC pourraient être associées à des anomalies CV légères, telles qu'un dysfonctionnement endothélial, des défauts cardiaques structurels, des arythmies, un profil lipidique athérogène et un dérèglement de l'homéostasie du glucose (**Figure 1**).

Cependant, il n'y a pas de preuve évidente que les patients atteints d'une forme légère, asymptomatique ou même d'une HPP-NC présenteraient un risque accru de MCV ou encore que la prise en charge chirurgicale de patients non-chirurgicaux améliorerait les résultats concernant les MCV.

Des données provenant d'essais de grande envergure et réalisés sur le long terme sont nécessaires pour déterminer la prévalence des anomalies CV dans les cas légers d'HPP. Ce genre d'études est également nécessaire pour déterminer s'il existe un seuil de calcium et/ou de PTH au-dessus duquel le risque de MCV devient significatif, associé idéalement a un dosage de PTH standardisé combiné à une détermination appropriée des valeurs de référence (75). **Cependant, sur la base des preuves et recommandations actuelles, les MCV ne sont pas une indication à la chirurgie, du moins chez les patients initialement considérés comme non chirurgicau**x.

Références sur www.vcp-bhl.be

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP) EST MORTELLE, MAIS VOUS POUVEZ LA CONTRER À TEMPS[1,2]

Les patients atteints d'HTAP ont souvent l'impression d'être ignorés. Leurs symptômes (dyspnée, fatigue, évanouissement) ne sont pas spécifiques, ce qui amène à soupçonner pendant longtemps d'autres maladies.[1] Cela fait perdre un temps précieux, de plus, le patient ne reçoit aucune explication claire.[3]

Mais vous pouvez faire la différence ! Il peut s'agir d'une HTAP en cas de dyspnée inexpliquée. Faites une échographie du cœur droit. Et orientez éventuellement le patient vers un centre de HTP. Tant qu'il est encore temps.[1]

EN-SAVOIR PLUS

https://jnssn.be/pahvcpbhl

HTP: hypertension pulmonaire

1. Galiè N. et al., Eur Heart J. 2016; 37(1): p.67-119. **2.** National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Heart 2008; 94:i1-i41. **3.** Lau E et al. Nat Rev Cardiol 2015;12(3):143-145.

© Janssen-Cilag NV - CP-265858 - oct 2021 - vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse.

Janssen-Cilag NV

Janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Les mécanismes sous-jacents communs au cancer et à l'insuffisance cardiaque

Wouter C Meijers[1] et Rudolf A. de Boer[2]
1. Cardiologue en formation, Universitair Medisch Centrum Groningen, Pays-Bas
2. Professeur de cardiologie translationnelle, Universitair Medisch Centrum Groningen, Pays-Bas

Ces dernières années, différentes publications ont montré que les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque sont plus susceptibles de développer un cancer, un phénomène qui pourrait être dû à plusieurs mécanismes pathologiques potentiels. L'insuffisance cardiaque et le cancer partagent de multiples facteurs de risque, qui pourraient expliquer l'apparition concomitante de ces deux maladies. Outre des facteurs environnementaux, des facteurs génétiques jouent probablement aussi un rôle. En plus des facteurs de risque, des facteurs physiopathologiques pourraient également expliquer cette relation. Ainsi, en cas d'insuffisance cardiaque, le cœur et d'autres organes libèrent des substances qui exercent un effet biologique, peut-être même sur les tumeurs. On sait par ailleurs que certains phénomènes inflammatoires et immunologiques ont également une influence sur ces deux affections. L'étude de l'insuffisance cardiaque et du cancer nécessite une équipe et un programme multidisciplinaires, afin de parvenir à une prise en charge optimale reposant sur la médecine personnalisée.

Introduction

Ces dernières décennies, il est apparu évident que l'insuffisance cardiaque et d'autres maladies cardiovasculaires peuvent survenir chez des personnes qui doivent suivre ou ont suivi un traitement anticancéreux. Les traitements cardiotoxiques incluent notamment les anthracyclines, le trastuzumab et la radiothérapie, tandis que des complications cardiovasculaires sévères de l'immunothérapie ont également été décrites récemment. Tout cela a donné naissance à la cardio-oncologie, une sous-spécialité chargée d'assurer la prévention, le traitement et le suivi de ce groupe complexe de patients (1-3). Cette discipline s'intéresse tout particulièrement au risque cardiovasculaire initial de ces patients, qui est souvent très élevé (1). Cela n'a rien de très surprenant, puisque le surpoids et le tabagisme, par exemple, sont également des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Ces 5 dernières années, il est également apparu que les insuffisants cardiaques courent un risque accru de développer un cancer (4-6). Si ce lien semble moins évident à première vue, plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'en comparaison avec des personnes du même âge et du même sexe, les insuffisants cardiaques développent plus souvent certaines affections malignes, notamment des lymphomes malins, un cancer du côlon, un cancer urogénital et un cancer du poumon (décrits dans les références 7 à 10).

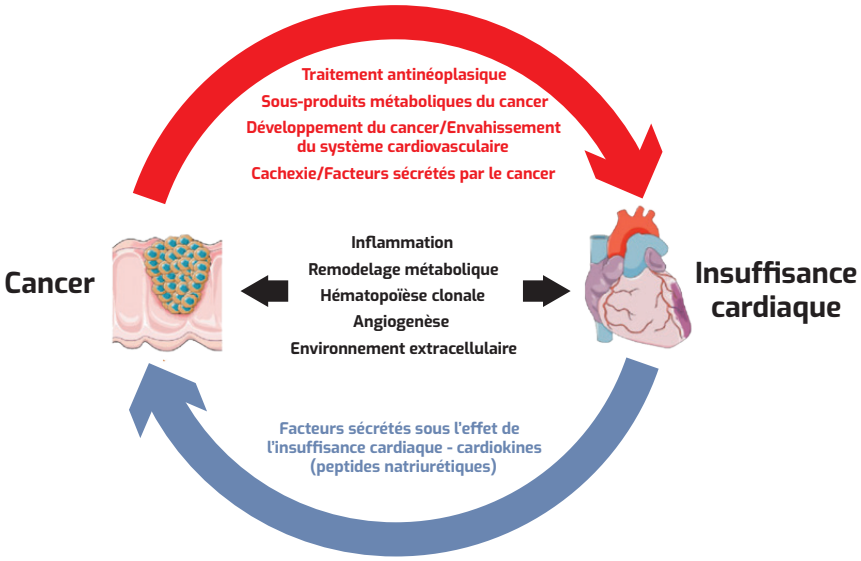
Ces observations ont conduit à s'interroger sur les mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer pourquoi les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque développent plus fréquemment un cancer. Plusieurs hypothèses ont été formulées. Récemment, des travaux de recherche ont mis en évidence un certain nombre de mécanismes potentiels.

ON1157/F

Des facteurs de risque communs

Comme indiqué, les patients cancéreux et les insuffisants cardiaques présentent souvent les mêmes facteurs de risque (11). Les principaux facteurs de risque associés à la fois à un risque accru de cancer et d'insuffisance cardiaque sont l'hypertension, l'obésité, le tabagisme, le diabète et une mauvaise alimentation. Du point de vue de la santé publique, une énorme attention est bien entendu accordée à une bonne hygiène de vie, mais les campagnes et les interventions sont généralement axées sur une seule maladie. En réalité, ces initiatives devraient être sensiblement élargies, car de telles campagnes pourraient avoir un plus grand impact en dehors du «groupe cible». Des études populationnelles internationales révèlent également que sur la base de leur profil de risque, les individus sont sous-traités par rapport à leurs facteurs de risque. Il reste donc une énorme marge de progression à cet égard. Il est intéressant de noter qu'à terme, le traitement du risque cardiovasculaire pourrait faire baisser l'incidence du cancer. Cette possibilité devra être étudiée; à cet égard, il est essentiel que les chercheurs dans le domaine des maladies cardiovasculaires définissent des critères d'évaluation en rapport avec le cancer, et inversement, que les chercheurs en oncologie évaluent aussi des paramètres cardiovasculaires.

Figure 1:
Représentation schématique des liens croisés entre l'insuffisance cardiaque et le cancer (reproduite avec l'autorisation de [9]).



Facteurs circulants

Pendant le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque, le cœur et les autres organes concernés libèrent passivement et activement diverses protéines. Ces dernières sont utilisées dans la pratique quotidienne, notamment pour poser le diagnostic et établir le pronostic d'un patient. En plus de nous fournir des indications supplémentaires, ces protéines jouent également un rôle biologique actif dans l'organisme et peuvent exercer un effet sur d'autres organes et tissus, tels que les tumeurs. Plusieurs études ont montré que divers facteurs et protéines sécrétés par un cœur défaillant peuvent favoriser la croissance tumorale (12, 13). Un nombre croissant d'éléments probants issus d'études précliniques indiquent qu'il existe effectivement une relation de cause à effet entre ces protéines sécrétées circulantes et le développement d'un cancer. Ces études, qui ont combiné des modèles cardiovasculaires et tumoraux, ont démontré de manière plausible qu'une cardiopathie peut favoriser le développement et la croissance de certaines tumeurs, et ce indépendamment de la détérioration hémodynamique (12). Il convient de noter que les biomarqueurs cardiaques ont également une valeur prédictive concernant le futur développement d'un cancer dans la population générale (12), et que les marqueurs tumoraux sont prédictifs des paramètres cardiovasculaires (14). Ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle l'insuffisance cardiaque et les protéines sécrétées dans ce contexte sont liées au développement du cancer.

Phénomènes immunologiques

Nous savons depuis des dizaines d'années qu'un système immunitaire défectueux est associé à la fois au cancer et à l'insuffisance cardiaque. L'activation initiale du système immunitaire est nécessaire pour prévenir et réparer les lésions ou les maladies, mais une activation chronique exerce précisément l'effet inverse. Dans les heures et les jours qui suivent un infarctus du myocarde, par exemple, des cellules immunitaires sont mobilisées vers le cœur, déclenchant une cascade de réactions qui aboutissent au remplacement du tissu mort par du tissu cicatriciel. En revanche, en cas d'inflammation chronique causée par l'obésité, l'hypertension ou le diabète, par exemple, l'activation permanente du système immunitaire joue un rôle néfaste. L'activation chronique des cellules immunitaires dans le cœur entraîne ainsi la mort des cellules du myocarde et leur remplacement par du tissu fibreux. Des travaux de recherche expérimentale ont montré que l'inhibition de ces cellules immunitaires permet de prévenir ces effets.

Un dysfonctionnement du système immunitaire peut conduire au développement d'un cancer et d'une maladie métastatique. Des recherches dans ce domaine sont menées

depuis de nombreuses années. La modulation du système immunitaire pourrait empêcher l'apparition de certains cancers (15). Récemment, une étude intéressante a montré que l'activation immunitaire consécutive à un infarctus du myocarde favorise le développement du cancer du sein (16). Ces résultats confirment l'importance de l'activation immunitaire dans l'oncogenèse, et mettent en lumière un nouveau mécanisme par lequel les maladies cardiovasculaires pourraient favoriser la croissance de tumeurs.

Les développements récents en immunothérapie (lymphocytes T modifiés et/ou activateurs des lymphocytes T) montrent des effets bénéfiques (17). Cela dit, même si ces traitements donnent de bons résultats dans la lutte contre le cancer, ils s'accompagnent également d'effets secondaires. Parmi ceux-ci, la myocardite constitue une complication très dangereuse et potentiellement mortelle. Ce domaine évolue très rapidement; de nombreuses études sont ainsi menées pour tenter d'identifier les mécanismes exacts expliquant la survenue de ces effets indésirables chez certains individus en particulier (18, 19).

Facteurs génétiques (hématopoïèse clonale)

Outre les facteurs de risque communs, les facteurs circulants et les changements immunologiques, il existe également un lien génétique entre l'insuffisance cardiaque et le cancer. Tout au long de notre vie, des mutations se développent dans les cellules souches situées dans la moelle osseuse, ce qui se traduit par l'apparition de sous-populations de lymphocytes B mutés. Certaines de ces mutations, regroupées sous le nom d'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP pour *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*), sont associées à un risque manifestement accru de développer une hémopathie maligne. Aujourd'hui, plusieurs études montrent que ce groupe de patients court également un risque de mortalité cardiovasculaire plus élevé. Les individus porteurs de nombreuses mutations CHIP présentent effectivement un risque accru de coronaropathies et d'insuffisance cardiaque (20). Les connaissances dans ce domaine évoluent très rapidement.

En résumé, de plus en plus de données suggèrent que l'insuffisance cardiaque et le cancer peuvent être liés, une association qui pourrait s'expliquer par divers mécanismes (**Figure 1**). Depuis sa création, la cardio-oncologie se concentre sur ce domaine charnière et tente d'y apporter des éclaircissements. Au départ, cette spécialité était surtout axée sur les effets cardiotoxiques de la chimiothérapie, par exemple, mais avec les nouveaux développements et l'élargissement des connaissances, ce domaine s'étend, et une énorme attention est désormais accordée au développement du cancer chez les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires courantes. Nous plaidons en faveur de la création d'équipes pluridisciplinaires pour le traitement des patients cardio-oncologiques et onco-cardiologiques.

Références
1. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail 2020;22(11):1945-60.
2. Celutkiene J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020;22(9):1504-24.
3. Pudil R, Mueller C, Celutkiene J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22(11):1966-83.
4. Banke A, Schou M, Videbaek L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. Eur J Heart Fail 2016;18(3):260-6.
5. Moliner P, Lupón J, de Antonio M, et al. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: less sudden death but cancer deaths on the rise. Eur J Heart Fail 2019;21(10):1259-66.
6. Tini G, Bertero E, Signori A, et al. Cancer mortality in trials of heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2020;9(18):e016309.
7. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. Eur J Heart Fail 2019;21(12):1515-25.
8. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse cardio-oncology: cancer development in patients with cardiovascular disease. J Am Heart Assoc 2020;9(2):e013754.
9. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020 Oct 22. doi: 10.1002/ejhf.2029. Epub ahead of print.
10. Tocchetti CG, Ameri P, de Boer RA, et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. Cardiovasc Res 2020;116(11):1820-34.
11. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. Cardiovasc Res 2019;115(5):844-53.
12. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, et al. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. Circulation 2018;138(7):678-91.
13. Avraham S, Abu-Sharki S, Shofti R, et al. Early cardiac remodeling promotes tumor growth and metastasis. Circulation 2020;142(7):670-83.
14. Shi C, van der Wal HH, Silljé HHW, et al. Tumour biomarkers: association with heart failure outcomes. J Intern Med 2020;288:207-18.
15. Koelwyn GJ, Newman AAC, Afonso MS, et al. Myocardial infarction accelerates breast cancer via innate immune reprogramming. Nat Med 2020;26(9):1452-8.
16. Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. Nat Rev Clin Oncol 2017;14(12):717-34.
17. Meijers WC, Moslehi JJ. Need for multidisciplinary research and data-driven guidelines for the cardiovascular care of patients with cancer. JAMA 2019;322(18):1775-6.
18. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor–modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2011;365:725-33.
19. Moslehi JJ, Brinkley DM, Meijers WC. Fulminant myocarditis: evolving diagnosis, evolving biology, evolving prognosis. J Am Coll Cardiol 2019;74(3):312-4.
20. Libby P, Ebert BL. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential): potent and newly recognized contributor to cardiovascular risk. Circulation 2018;138(7):666-8.

Surpoids induit par les médicaments: mieux vaut prévenir que guérir

Ann Verhaegen[1,2], Luc Van Gaal[1]
1. Service d'endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques, UZ Antwerpen
2. Service d'endocrinologie, ZNA, Jan Palfijn, Anvers

Nombreux sont les médicaments susceptibles d'engendrer une prise de poids. Cette dernière, et plus particulièrement l'accumulation de graisse viscérale, constitue par ailleurs un effet secondaire insuffisamment étudié dont l'importance est sous-estimée. Un surpoids abdominal est associé à un risque accru de syndrome métabolique, de diabète de type 2, de stéatose hépatique, de maladies cardiovasculaires et de mortalité.
La prise de poids induite par un traitement médicamenteux varie fortement d'un individu à l'autre, ce qui complique souvent l'identification des personnes à risque. Chez les patients sous médication chronique agissant sur le métabolisme, il importe de repérer en temps opportun des complications métaboliques telles qu'un trouble de la tolérance au glucose, une dyslipidémie et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.
Dans cet article, nous souhaitons dresser un aperçu des principaux médicaments associés à une prise de poids.

Luc Van Gaal

V3010F

La prise de poids est un effet secondaire fréquent, sous-estimé et insuffisamment étudié de certains traitements médicamenteux. En outre, elle implique souvent une accumulation de graisse viscérale et donc un risque accru de syndrome métabolique (SM), de diabète de type 2 (DT2) et de maladies cardiovasculaires (MCV). De plus, **la prise de poids est souvent citée par les patients comme un motif de moins bonne observance thérapeutique**. La prise de poids la plus significative et la plus constante est associée à la prise d'antidiabétiques, d'antipsychotiques, d'antidépresseurs et d'antiépileptiques. Cependant, les bêta-bloquants, les corticostéroïdes et les médicaments utilisés dans le traitement du VIH peuvent aussi causer des complications métaboliques (1, 2).

Dans la plupart des cas, les mécanismes pathogéniques à l'origine de la prise de poids ne sont pas totalement compris. Par ailleurs, **il existe des différences individuelles majeures entre les différentes molécules au sein d'une même classe, d'une part, et entre les patients recevant une même médication, d'autre part**. Tous ces facteurs rendent difficile l'identification des patients à haut risque de complications métaboliques et empêchent la mise en place de mesures préventives. Une vigilance particulière est donc de mise, avec un contrôle régulier du poids, du tour de taille, de la glycémie, des paramètres lipidiques et de la tension artérielle (2).

Corticostéroïdes

Des études prospectives ont montré que **± 70% de l'ensemble des patients traités par glucocorticoïdes (GC) sont confrontés à une prise de poids.** Chez ± 20% des patients, on constate même une prise de poids > 10kg au cours de la première année de traitement. Les **effets métaboliques** sont plus prononcés en cas **d'administration systémique**, sont **dose-dépendants** et augmentent de façon significative à partir d'une dose équivalente à 5mg de prednisone par jour.

Alors que des données plus anciennes suggéraient que l'**inhalation** et l'**application topique** de GC étaient métaboliquement sûres, des données récentes montrent un lien manifeste avec un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé chez les enfants asthmatiques traités par GC inhalés, par rapport aux enfants traités au moyen d'inhalateurs sans GC (3). Une association dose-dépendante entre l'exposition à des GC topiques et le risque de DT2 a également été mise en évidence chez les adultes (4).

> La prise de poids est souvent citée par les patients comme un motif de moins bonne observance thérapeutique.

Les GC stimulent l'appétit, réduisent la dépense énergétique et activent la lipogenèse au niveau du foie, entraînant une stéatose hépatique et une dyslipidémie. Ils augmentent également l'insulinorésistance (IR) ainsi que la production endogène de glucose, et favorisent l'accumulation de graisse viscérale, ce qui accroît le **risque de troubles de la tolérance au glucose (TTG) et de DT2**. Chez les personnes souffrant de TTG ou d'un DT2 connu, un traitement par GC peut conduire à un dérèglement aigu et très sévère de la glycémie. Un suivi rigoureux de la glycémie et des paramètres lipidiques est par conséquent essentiel en cas de traitement aigu ou chronique par GC, en particulier chez les personnes obèses ou présentant des TTG (5).

Insuline et antidiabétiques oraux

L'insuline, les sulfonylurées, les glinides et les thiazolidinediones (TZD) entraînent une prise de poids. Les inhibiteurs de la DPP4 et la metformine n'exercent quant à eux aucun effet sur le poids. En revanche, les agonistes des récepteurs du GLP-1 (ARGLP-1) et les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) sont associés à une perte de poids (6).

La prise de poids consécutive à la prise d'antidiabétiques oraux intervient principalement au cours de la première année de traitement. L'insuline peut entraîner une énorme prise de poids, en particulier chez les personnes souffrant de DT2 et déjà en surpoids. **L'adjonction de metformine, d'un iSGLT2 ou d'un ARGLP-1 à l'insulinothérapie permet de limiter la prise de poids** (7).

Les TZD causent une prise de poids dose-dépendante au cours de la première année de traitement. Cependant, cette prise de poids consiste presque exclusivement en une augmentation de la quantité de graisse sous-cutanée, tandis que la masse grasse viscérale reste stable, voire diminue. Un traitement par TZD améliore la stéatose hépatique et l'inflammation chez les patients souffrant de stéatohépatite non alcoolique (NASH pour *non-alcoholic steatohepatitis*). De nouveaux modulateurs de PPAR sont actuellement à l'étude dans le cadre de diverses maladies métaboliques, dont la dyslipidémie, le DT2 et la NASH (7).

Les iSGLT2 inhibent la réabsorption du glucose au niveau des reins. Chez les personnes souffrant de DT2, la glucosurie et la perte calorique nette qui y sont associées se traduisent par une perte de poids moyenne de 2 à 3kg, indépendamment du traitement de fond.

Les ARGLP-1 induisent une perte de poids dose-dépendante par le biais d'un effet coupe-faim et d'une augmentation de la sensation de satiété, à la suite d'interactions dans les centres cérébraux impliqués dans l'homéostasie de l'apport alimentaire, de la dépense énergétique et de l'équilibre énergétique. La différence significative d'effet entre les divers ARGLP-1 s'explique, entre autres, par des différences d'absorption au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Cela dit, il existe également de grandes différences individuelles, dans la mesure où certaines personnes ne perdent pratiquement pas de poids, tandis que d'autres perdent jusqu'à 25kg avec la même molécule (8).

Bien qu'ils restent principalement utilisés dans le traitement du DT2, **plusieurs ARGLP-1 sont actuellement évalués à de plus hautes doses pour le traitement de l'obésité**. Le liraglutide 3mg est commercialisé en Belgique depuis déjà quelques années, mais le dulaglutide 4,5mg et le sémaglutide 2,4mg ont également un effet sur le poids et l'HbA_{1c} supérieur à celui des doses plus faibles de ces molécules (9).

Plusieurs agonistes de deux ou trois récepteurs ciblant le GLP-1, le glucagon et le peptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP pour *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) sont également à l'étude. Tant les effets sur le poids que sur la réduction de l'HbA_{1c} semblent prometteurs. Parmi ces molécules, celle dont le développement est le plus avancé est le tirzépatide (ARGLP-1/ARGIP), qui a montré, dans une étude comparative, sa supériorité par rapport aux ARGLP-1 en monothérapie tant en termes de diminution de l'HbA_{1c} que de réduction du poids (10).

Bêta-bloquants

Même si une prise de poids moyenne de 1,2kg sous bêta-bloquants ne semble pas significative, des cas individuels d'importante prise de poids ont été décrits. Les bêta-bloquants réduisent le métabolisme de base et inhibent la lipolyse, ce qui entrave la perte de poids en cas de diète.

Plusieurs grandes études montrent un risque accru de TTG, de DT2 et de dyslipidémie en cas de traitement par aténolol, métoprolol et propranolol, même en l'absence de prise de poids. Le nébivolol, le labétalol et le carvédilol semblent avoir un profil métabolique plus favorable (11).

Médicaments neuropsychiatriques: antipsychotiques, antidépresseurs et neuroleptiques

La prévalence de l'obésité est deux à trois fois plus élevée chez les patients souffrant de troubles psychiatriques que dans la population générale. Une mauvaise hygiène de vie et le manque d'exercice physique jouent un rôle dans la pathogenèse de l'obésité chez ces patients.

Les affections psychiatriques sont caractérisées par une stimulation chronique de l'axe hypophyso-surrénalien et par un hypercortisolisme chronique, ce qui entraîne une accumulation de graisse viscérale et une IR. Par ailleurs, de plus en plus d'éléments suggèrent l'existence d'un lien de causalité bidirectionnel entre obésité et dépression par le biais de mécanismes inflammatoires. Le stress psychosocial induit une inflammation chronique, laquelle est associée à une accumulation de graisse viscérale et à une IR. La graisse viscérale est elle-même aussi associée à une libération accrue de médiateurs inflammatoires, qui provoquent à leur tour, au niveau de certains noyaux du système nerveux central, des modifications structurelles liées à la dépression (12).

Des données épidémiologiques montrent une corrélation entre la prise de poids et la prise de psychotropes. L'effet des psychotropes sur le poids est très variable, que ce soit d'une classe thérapeutique à l'autre ou entre individus prenant une même molécule, de sorte qu'il est très difficile de prédire les conséquences métaboliques pour un patient spécifique. La prise de poids est essentiellement constatée durant les deux premières années de traitement. **La prise de poids au cours du premier mois est prédictive des effets métaboliques finaux** (2). Ainsi, une prise de poids > 5% pendant le premier mois de traitement doit inciter à une plus grande vigilance

Chez les personnes souffrant de troubles de la tolérance au glucose ou d'un diabète de type 2 connu, un traitement par glucocorticoïdes peut conduire à un dérèglement aigu et très sévère de la glycémie.

et à une prévention accrue des conséquences métaboliques par le biais d'un régime alimentaire ainsi que d'un suivi de la glycémie et des paramètres lipidiques (13, 14).

Antipsychotiques

Jusqu'à 80% des patients sous neuroleptiques prennent du poids. Les neuroleptiques exerçant le plus d'effet sur le poids sont la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. L'aripiprazole et l'amisulpride ont des effets secondaires métaboliques moins prononcés chez la plupart des patients, même si des cas de complications métaboliques majeures ont également été décrits avec ces molécules. L'asénapine et la palipéridone sont métaboliquement neutres (15).

Des données montrent une **augmentation de l'IMC**, ainsi qu'une **hausse de l'IR et du DT2** chez les enfants, les adolescents et les adultes. Les prises de poids les plus importantes sont constatées chez les personnes présentant un poids normal à l'entame de la thérapie, les femmes et les patients plus jeunes, ainsi que lors de la première phase de traitement et en cas de doses plus élevées (22).

Les complications métaboliques sont plus prononcées que prévu pour la prise de poids correspondante. Le DT2 est environ trois fois plus fréquent chez les patients sous antipsychotiques que dans la population générale, et près d'un tiers des patients souffrant de psychose présentent des caractéristiques du SM.

De plus, la baisse de la sensibilité à l'insuline intervient déjà avant qu'une prise de poids soit constatée et exerce un effet immédiat sur la fonction du récepteur de l'insuline, ce qui conduit à un **dérèglement parfois majeur du diabète et même à l'apparition d'une acidocétose**. Le taux d'incidence du DT2 grimpe jusqu'à 0,65% de personnes par an. Les conséquences métaboliques des antipsychotiques entraînent également une **augmentation du risque CV**. Par rapport à la population générale, les patients psychotiques ont une espérance de vie 20% plus courte et une mortalité cardiovasculaire deux fois plus élevée. Les complications CV sont responsables de plus de 50% de la surmortalité au sein de cette population. Face à ces constats, des directives ont été formulées afin de déterminer le profil de risque métabolique avant l'instauration d'un traitement par antipsychotiques, et d'assurer ensuite un **suivi** strict du poids et du tour de taille ainsi qu'un contrôle annuel de la glycémie, de la tension artérielle et des paramètres lipidiques, indépendamment de la prise de poids (13, 16).

Antidépresseurs

Presque tous les antidépresseurs sont associés à un risque de prise de poids. Des données prospectives mettent en évidence une prise de poids de plus de 5% par rapport au poids initial sous l'effet de la mirtazapine, de la fluoxétine, du citalopram, de l'escitalopram, de la sertraline, de la paroxétine, de la trazodone, de la venlafaxine et de la duloxétine. Il n'y a pas de corrélation entre la prise de poids et la réponse clinique à la dépression, et les mêmes effets sur le poids corporel sont observés lorsque ces produits sont utilisés pour traiter une neuropathie ou la migraine. Aucun facteur prédisposant manifeste aux effets métaboliques n'a été identifié (17).

Contrairement à ce qui est observé avec les antipsychotiques, les effets sur l'IR et le SM sont corrélés avec l'ampleur de la prise de poids.

Le bupropion est le seul antidépresseur systématiquement associé à une perte de poids. Depuis l'année dernière, **le produit combiné bupropion/naltrexone est également commercialisé en Belgique pour le traitement du surpoids**. Il semble particulièrement efficace chez les personnes souffrant d'hyperphagie incontrôlée (*binge eating*) ou d'une envie spécifique de sucreries (18).

Lithium

La prise de lithium peut être associée à une prise de poids massive chez les personnes sensibles, une situation observée chez 30 à 60% des personnes sous traitement. Les prises de poids les plus importantes sont constatées chez les femmes, les patients plus jeunes à l'entame de la thérapie, les personnes déjà en surpoids et celles prenant des antidépresseurs de façon concomitante (19).

Antiépileptiques

On observe essentiellement une prise de poids avec la carbamazépine et le valproate (jusqu'à 40 et 70% des patients, respectivement), mais la gabapentine, la prégabaline et la vigabatine sont également obésogènes. Même si la prise de poids ne semble pas toujours spectaculaire, il importe d'être attentif aux éventuels effets secondaires métaboliques, a fortiori dans la mesure où ces molécules sont fréquemment utilisées pour traiter les neuropathies diabétiques douloureuses et peuvent induire les mêmes effets indésirables métaboliques dans ce cadre-là (20).

La lamotrigine, le lévétiracétam et la phénytoïne n'ont aucun impact sur le poids.

Quant au **topiramate et** au **zonisamide**, ils **induisent une perte de poids**. Ainsi, l'association du topiramate à d'autres antiépileptiques, à des antidépresseurs ou à des neuroleptiques peut limiter la prise de poids, voire l'empêcher. Le topiramate a également été étudié dans le cadre du traitement de l'obésité et de troubles alimentaires tels que l'hyperphagie incontrôlée et la boulimie nerveuse (21).

Le valproate entraîne une prise de poids dans 10 à 70% des cas. Le risque est plus élevé chez les femmes et en cas de surpoids préexistant. Contrairement aux autres antiépileptiques, dont les effets métaboliques sont corrélés avec l'ampleur de la prise de poids, **le valproate induit une augmentation de l'IR plus importante que celle attendue sur la base de la prise de poids**. **Le traitement par valproate est associé à une incidence accrue des TTG, du DT2, de la dyslipidémie et de l'hypertension**. Environ 60% des personnes traitées par valproate développent une **stéatose hépatique**. Chez les femmes, on observe une incidence accrue du **syndrome des ovaires polykystiques** et de l'**hyperandrogénie** (22).

Traitement de la prise de poids et des conséquences métaboliques des médicaments psychotropes

La thérapie conservatrice reposant sur une diète et l'exercice physique, éventuellement en combinaison avec une thérapie comportementale, reste le pilier fondamental de la prévention et du traitement de la prise

de poids induite par les psychotropes. Un traitement précoce, avant que survienne la prise de poids la plus importante, semble donner les meilleurs résultats.

Le consensus de l'ADA/APA recommande de veiller à un traitement non médicamenteux et de **passer à une molécule moins obésogène en cas de prise de poids > 5% par rapport au poids initial au cours du premier mois de la thérapie** (13).

Des effets positifs par rapport à un placebo ont été décrits en cas d'association de metformine, de bétahistine, de topiramate, d'orlistat ou de réboxétine au traitement antipsychotique. Avec la metformine, on a constaté, outre un effet significatif sur l'IMC, une diminution des conséquences métaboliques liées à la prise de neuroleptiques. Dans ce cas-là aussi, l'instauration précoce du traitement donne de meilleurs résultats que si ce dernier est entamé alors que des complications métaboliques sont déjà survenues. La bétahistine semble offrir une protection supplémentaire contre la prise de poids et l'hyperlipidémie provoquées par les antipsychotiques (2).

Chez les patients connaissant une prise de poids sous l'effet d'antipsychotiques, **un traitement par ARGLP-1 conduit à une stabilisation, voire à une diminution du poids et exerce une action bénéfique sur la glycémie**, comparable à celle observée chez les patients ne présentant pas d'affection psychiatrique sous-jacente (23).

En raison des associations entre inflammation chronique, obésité et troubles psychiatriques, d'autres classes thérapeutiques sont actuellement évaluées dans l'espoir de pouvoir améliorer les symptômes psychiatriques sans effets métaboliques indésirables (p. ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la COX-2 et anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF-α et l'interleukine-6) (2).

Traitement antirétroviral du VIH

Peu après l'introduction de la thérapie antirétrovirale (TAR) pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il est apparu que ces médicaments provoquaient souvent des troubles de la répartition de la masse graisseuse. La **lipodystrophie** associée au VIH se caractérise, d'une part, par une perte typique de graisse sous-cutanée au niveau des membres et du visage (lipoatrophie) et, d'autre part, par une accumulation de graisse centrale ou tronculaire (lipohypertrophie). Cette forme typique de lipodystrophie n'est causée que par les TAR de première génération, en particulier la stavudine (d4T) et la zidovudine (AZT), deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), et principalement lorsqu'ils sont utilisés en association avec des inhibiteurs de protéase (IP) de première génération (24). Néanmoins, il convient toujours de connaître et de savoir reconnaître la lipodystrophie, car les anciens TAR sont encore utilisés dans certains pays. En outre, la lipodystrophie persiste souvent, même plusieurs années après l'arrêt du traitement. La prévalence de la lipodystrophie induite par les TAR de première génération est comprise entre 10 et 80% des patients en fonction de la population, de la durée du TAR et la durée de l'infection au VIH (25).

Les schémas de TAR plus modernes ont considérablement fait baisser l'incidence de la lipodystrophie, mais sont associés à une prise de poids. Cependant, la prise de poids après le début du TAR est plus difficile à caractériser. D'un côté, la prise de poids peut effectivement être due à la médication. Mais de l'autre, l'amélioration des paramètres infectieux, le traitement plus rapide du VIH et la prévention de l'état catabolique associé aux stades sévères du SIDA sont également susceptibles de contribuer à l'augmentation du poids corporel. Enfin, la prévalence croissante de l'obésité dans la population générale au cours des dernières décennies se reflète aussi au sein de la population VIH (26, 27).

Des études récentes font état d'une prise de poids avec les TAR les plus récents, tels que les inhibiteurs de l'intégrase, les inhibiteurs d'entrée, les IP les plus modernes et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Propre au traitement par INTI, la lipoatrophie s'accompagne d'une accumulation accrue de graisse ectopique dans le foie, les muscles et le myocarde, et est associée à une forte augmentation de l'IR et de la dyslipidémie. **Les conséquences métaboliques du surpoids dans le cadre des autres TAR ne diffèrent pas de celles observées dans la population générale, mais évoluent de manière plus sévère chez les patients porteurs du VIH.** L'hyperglycémie et la dyslipidémie, ainsi qu'un risque accru de NASH et de MCV sont également observés chez les patients VIH n'affichant pas de prise de poids significative. Il est probable que l'inflammation chronique liée au VIH joue un rôle à cet égard et que les complications métaboliques soient amplifiées par la prise d'un TAR (28).

L'incidence des TTG et du DT2 est trois fois plus élevée chez les patients VIH traités avec les anciens IP que chez ceux prenant d'autres médicaments. Les nouveaux IP, tels que le darunavir et l'atazanavir, et les inhibiteurs de l'intégrase n'ont qu'un effet limité sur le métabolisme du glucose (28).

Traitement des complications métaboliques associées au TAR

Le traitement conservateur du surpoids chez les patients porteurs du VIH est le même que celui appliqué dans la population générale.

Chez les patients présentant la lipodystrophie classique consécutive à la prise de d4T ou d'AZT, le passage à des INTI de nouvelle génération, à des INNTI et à des IP plus récents peut avoir un effet bénéfique sur le poids, l'inflammation et les paramètres métaboliques. Néanmoins, l'ajout ou le passage à des inhibiteurs de l'intégrase peut entraîner une importante prise de poids.

L'ajout de metformine est associé à une diminution de l'accumulation de graisse viscérale, ainsi qu'à une amélioration de la glycémie et des paramètres lipidiques. Toutefois, chez les patients présentant une lipoatrophie, l'ajout de metformine peut entraîner une diminution supplémentaire des dépôts adipeux sous-cutanés et un risque accru

d'acidose lactique. Le doleglutavir accroît la concentration plasmatique de metformine, si bien que la dose quotidienne de metformine ne doit pas dépasser 1.000mg (26).
Les patients souffrant de TTG secondaires à un TAR présentent une réponse altérée du GLP-1 au glucose oral. Le **traitement par ARGLP-1** améliore les effets secondaires métaboliques du TAR, de la même manière que chez les personnes non porteuses du VIH (29).

La **chirurgie bariatrique** peut être envisagée pour les patients porteurs du VIH souffrant d'obésité morbide ou de complications métaboliques majeures. Les effets bénéfiques sur le métabolisme et la réduction du risque CV après un bypass gastrique ou une gastrectomie en manchon sont comparables à ceux observés chez les patients non porteurs du VIH. Après une perte de poids significative, il est toutefois nécessaire d'adapter la dose de certains TAR. La chirurgie bariatrique ne semble causer aucun problème majeur au niveau de l'absorption, de la pharmacodynamique ou la de cinétique des TAR (30).
De futures options thérapeutiques, avec la leptine et l'adiponectine recombinantes, sont actuellement à l'étude et montrent pour l'instant des effets favorables sur les conséquences métaboliques des TAR.

Conclusion

La prise de poids et ses conséquences métaboliques sur la glycémie, les paramètres lipidiques et le risque CV sont des effets secondaires fréquents de médicaments couramment utilisés. Face à la prévalence croissante du surpoids et de l'obésité, il convient d'être attentif à tous les facteurs susceptibles d'éviter une aggravation de cette épidémie, en utilisant, dans la mesure du possible, des médicaments qui causent moins d'effets secondaires métaboliques.

Par ailleurs, nous devons avoir conscience du profil de risque CV plus élevé et de l'incidence accrue du diabète ou du dérèglement du diabète et de la stéatose hépatique chez les personnes traitées à l'aide de substances agissant sur le métabolisme. Un suivi rigoureux du poids et du tour de taille est une mesure simple, mais importante sur le plan pronostic et à la portée de chacun. Le suivi et la détection en temps opportun des TTG, de la dyslipidémie, de la stéatose hépatique et d'autres facteurs de risque CV sont nécessaires chez les patients qui présentent souvent déjà un risque accru de morbidité et de mortalité CV en raison de leur maladie sous-jacente.

Abréviations

SM:	syndrome métabolique
DT2:	diabète de type 2
CV:	cardiovasculaire
GC:	glucocorticoïdes
IMC:	indice de masse corporelle
IR:	insulinorésistance
TTG:	troubles de la tolérance au glucose
TZD:	thiazolidinediones
ARGLP-1:	agoniste des récepteurs du GLP-1
iSGLT2:	inhibiteur du SGLT2
NASH:	stéatohépatite non alcoolique
GIP:	peptide insulinotrope dépendant du glucose
TAR:	traitement antirétroviral
INTI:	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
d4T:	stavudine
AZT:	zidovudine
IP:	inhibiteur de protéase
INNTI:	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

Références

1. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. Journal of endocrinological investigation. 2017;40(11):1165-74.
2. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drugs Affecting Body Weight, Body Fat Distribution, and Metabolic Function-Mechanisms and Possible Therapeutic or Preventive Measures: an Update. Curr Obes Rep. 2021;10(1):1-13.
3. Han J, Nguyen J, Kim Y, Geng B, Romanowski G, Alejandro L, et al. Effect of inhaled corticosteroid use on weight (BMI) in pediatric patients with moderate-severe asthma. J Asthma. 2019;56(3):263-9.
4. Andersen YMF, Egeberg A, Ban L, Gran S, Williams HC, Francis NA, et al. Association Between Topical Corticosteroid Use and Type 2 Diabetes in Two European Population-Based Adult Cohorts. Diabetes Care. 2019;42(6):1095-103.
5. Fardet L, Feve B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. Drugs. 2014;74(15):1731-45.
6. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. Diabetes Care. 2015;38(6):1161-72.
7. Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. Nature reviews Endocrinology. 2017;13(1):36-49.
8. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2019;20(6):816-28.
9. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. Pharmacological research. 2021;171:105782.
10. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine. 2021;385(6):503-15.
11. Carella AM, Antonucci G, Conte M, Di Pumpo M, Giancola A, Antonucci E. Antihypertensive treatment with beta-blockers in the metabolic syndrome: a review. Curr Diabetes Rev. 2010;6(4):215-21.
12. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Molecular psychiatry. 2018.
13. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004;27(2):596-601.
14. Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigi-Morgui N, Delacretaz A, Choong E, Solida-Tozzi A, et al. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment. The Journal of clinical psychiatry. 2015;76(11):e1417-23.
15. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, Vecchiotti R, Matarazzo I, Vellante F, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. Expert opinion on drug safety. 2016;15(10):1329-47.
16. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nature reviews Endocrinology. 2011;8(2):114-26.
17. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2019;20(12):1680-90.
18. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. Pharmacological research. 2014;84:1-11.
19. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. Int J Bipolar Disord. 2016;4(1):27.
20. Grootens KP, Meijer A, Hartong EG, Doornbos B, Bakker PR, Al Hadithy A, et al. Weight changes associated with antiepileptic mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(11):1485-9.
21. Antel J, Hebebrand J. Weight-reducing side effects of the antiepileptic agents topiramate and zonisamide. Handbook of experimental pharmacology. 2012(209):433-66.
22. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. Epilepsy research. 2013;107(1-2):1-8.
23. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2019;21(2):293-302.
24. Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Santoro A. HIV-associated lipodystrophy: impact of antiretroviral therapy. Drugs. 2013;73(13):1431-50.
25. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. HIV medicine. 2008;9(2):72-81.
26. Mirza FS, Luthra P, Chirch L. Endocrinological aspects of HIV infection. Journal of endocrinological investigation. 2018;41(8):881-99.
27. Arrive E, Viard JP, Salanave B, Dollfus C, Matheron S, Reliquet V, et al. Metabolic risk factors in young adults infected with HIV since childhood compared with the general population. PloS one. 2018;13(11):e0206745.
28. Nansseu JR, Bigna JJ, Kaze AD, Noubiap JJ. Incidence and Risk Factors for Prediabetes and Diabetes Mellitus Among HIV-infected Adults on Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2018;29(3):431-41.
29. Culha MG, Inkaya AC, Yildirim E, Unal S, Serefoglu EC. Glucagon like peptide-1 receptor agonists may ameliorate the metabolic adverse effect associated with antiretroviral therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2018;29(3):431-41.
30. Amouyal C, Buyse M, Lucas-Martini L, Hirt D, Genser L, Torcivia A, et al. Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese HIV Patients: Focus on Anti-retroviral Treatment Absorption After Surgery. Obesity surgery. 2018;28(9):2886-93.

CONGRESS REPORT

NIEUWS VAN HET JAARLIJKSE CONGRES VAN DE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY (ASN)

EEN NIEUWE 'GAME CHANGER' BIJ CHRONISCHE NIERZIEKTEN

Gezien de goede cardiovasculaire resultaten zijn SGLT2-remmers geëvalueerd bij patiënten met een hoog renaal risico. De studies CREDENCE en DAPA-CKD illustreren dat SGLT2-remmers de nierfunctie vrijwaren bij patiënten met én zonder diabetes. Om die reden zijn die studies voortijdig stopgezet en hebben de internationale wetenschappelijke verenigingen hun richtlijnen geüpdatet.

Meerdere studies hebben aangetoond dat SGLT2-remmers het hart- en vaatstelsel beschermen, aldus professor Meg Jardine (Sydney, Australië) en professor Joshua J. Neumiller (Washington, Verenigde Staten). De cardiovasculaire accidenten waren het primaire eindpunt, maar de kenmerken van de patiënten die in die studies zijn opgenomen, hebben aanvullende informatie opgeleverd over de verschillende patiëntenpopulaties die baat kunnen vinden bij een behandeling met een SGLT2-remmer.

SGLT2-remmers blijken het risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen en de cardiovasculaire sterfte te verlagen bij zowel patiënten met als zonder diabetes (1, 2).

De nier-beschermende werking belangt zowel nefrologen als diabetologen en cardiologen aan. In meerdere studies van de cardiovasculaire effecten van SGLT2-remmers was de evolutie van de nierfunctie een van de secundaire eindpunten. In de EMPEROR reduced-studie bij patiënten met hartfalen met een linkerventrikelejectiefractie van 40% of minder daalde de eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) minder in de empagliflozinegroep dan in de placebogroep, ongeacht de initiële bloeddruk (3).
Een netwerkmeta-analyse geeft informatie over de cardiovasculaire en renale bescherming met nieuwe antidiabetica (4). SGLT2-remmers en GLP-1-agonisten blijken het risico op ernstige cardiovasculaire accidenten, de totale sterfte en de sterfte aan myocardinfarct sterker te verlagen dan DPP-4-remmers. Ook daalt het risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen sterk en is de nierfunctie beter onder controle met een SGLT2-remmer.

Volgens een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse beschermen SGLT2-remmers de nieren bij patiënten met type 2-diabetes, ongeacht de initiële eGFR (5).

VAN HET HART NAAR DE NIEREN

In aansluiting op die observaties zijn studies op touw gezet met de nierfunctie als primair eindpunt. De cardiovasculaire studies zijn uitgevoerd bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, maar een laag tot matig renaal risico. De studies CREDENCE (6) en DAPA-CKD (7) zijn uitgevoerd bij patiënten met een hoog tot zeer hoog renaal risico.

In de CREDENCE-studie was het risico op nierinsufficiëntie en cardiovasculaire accidenten bij diabetespatiënten met nierlijden significant lager met canaglifozine dan met een placebo (7). Dat gunstige effect is waargenomen in alle subgroepen, ook in de subgroep met een initiële eGFR van 30ml/min/1,73m² of lager dan 45ml/min/1,73m². In absolute waarde was het effect op de nierfunctie echter groter in de subgroepen met een lagere eGFR (2).

Die vaststelling is bevestigd bij analyse van de gegevens volgens het KDIGO-risico (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*): het absolute risico op cardiovasculaire en renale accidenten daalde het meest bij de patiënten met een hoog KDIGO-risico (8).

BESCHERMING VAN DE NIEREN, OOK BIJ PATIËNTEN ZONDER DIABETES

In tegenstelling tot de CREDENCE-studie, die vooral is uitgevoerd bij diabetespatiënten, is de DAPA-CKD-studie uitgevoerd bij patienten met chronische nierinsufficiëntie met of zonder diabetes. Het risico op langdurige daling van de eGFR met minstens 50%, op terminaal nierfalen en op overlijden aan nierinsufficiëntie of een hart- en vaataandoening was significant lager in de dapagliflozinegroep dan in de placebogroep.

In de DAPA-CKD-studie hadden SGLT2-remmers heilzame effecten, ook bij patiënten zonder diabetes. Dat wordt bevestigd

VC0916N

door andere observaties (1). Volgens een vooraf gespecificeerde analyse van de DAPA-CKD-studie was het verschil in helling van de eGFR tussen de patiënten van de dapagliflozinegroep en die van de placebogroep groter bij diabetespatiënten en patiënten met een hoger HbA1c-gehalte (9). Dapagliflozine verminderde de urinaire albumine-excretie ook bij patiënten zonder diabetes, maar toch meer bij patiënten met diabetes (10).

Zowel in de CREDENCE-studie als in de DAPA-CKD-studie daalde de eGFR in het begin van de studie. Die daling was echter van voorbijgaande aard en was toe te schrijven aan een hemodynamisch effect en niet aan nierschade (11). Meerdere studies hebben trouwens aangetoond dat SGLT2-remmers het risico op plotselinge achteruitgang van de nierfunctie en acute nierschade verlagen (5, 12, 13).

UPDATE VAN DE INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

Gezien de gunstige effecten van SGLT2-remmers bij diabetespatiënten, patiënten met een hart- en vaataandoening en patiënten met chronisch nierlijden hebben meerdere wetenschappelijke verenigingen hun richtlijnen bijgewerkt. Volgens de *American Diabetes Association* blijven metformine en niet-farmacologische maatregelen de eerstelijnstherapie bij de meeste diabetespatiënten, maar bij patiënten met chronisch nierlijden wordt aangeraden bij voorkeur een SGLT2-remmer voor te schrijven, ongeacht het HbA1c-gehalte (14). De KDIGO-richtlijnen liggen in de lijn van die van de ADA en raden een eerstelijnstherapie met metformine en een SGLT2-remmer aan bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie (15).

De *European Society of Cardiology* (ESC), de *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) en de AHA (*American Heart Association*) pleiten eveneens voor een SGLT2-remmer bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, cardiovasculaire atherosclerose of hartfalen (16).

In de literatuur zijn praktische tips te vinden voor het starten van een behandeling met een SGLT2-remmer bij type 2-diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie (17). Die betreffen met name de patiëntenselectie en het risico op hypoglykemie en volumedepletie.

Te onthouden boodschappen

- SGLT2-remmers beschermen het hart- en vaatstelsel en de nieren bij een brede waaier van patiënten.
- Dat gunstige effect is waargenomen bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, ongeacht of ze al dan niet diabetes hebben.
- De studies CREDENCE en DAPA-CKD hebben gunstige effecten aangetoond bij patiënten met een hoog tot zeer hoog renaal risico.
- In de DAPA-CKD-studie beschermde dapagliflozine de nierfunctie, ook bij patiënten zonder diabetes. De beschermende werking is echter meer uitgesproken bij patiënten met diabetes en stijgt met het HbA_{1c}-gehalte.

Referenties
1. Kang A, Jardine MJ. Nat Rev Nephrol 2021;17:83-4.
2. Jardine MJ, et al. J Am Soc Nephrol 2020;31:1128-39.
3. Böhm M, et al. JACC 2021; 78: 1337-48.
4. Lin DSH, et al. Diabetologia 2021;64:2676-86.
5. Neuen BL, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:845-54.
6. Perkovic V, et al. N Engl J Med 2019;380:2295-306.
7. Heersprink HJ, et al. N Engl J Med 2020;383:1436-46.
8. Neuen BL, et al. Am J Kidney Dis 2021;77:23-34.
9. Heersprink HJL, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:743-54.
10. Jorgi N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:755-66.
11. Wanner C, et al. N Engl J Med 2016;375:323-34.
12. Heersprink HJL, et al. Kidney Int 2021 Sep 22; S0085-2538(21)00865-6
13. Delanaye P, Scheen AJ. Diabetes Epidemiology & Management 2021, in press
14. American Diabetes Association, Diabetes Care 2021; 44 (Suppl 1):S111-S124
15. KDIGO 2020 Kidney Int 2020; 98:S1-S 115.
16. Tuttle KR, et al. Am J Kidney Dis 2021;7:94-109.
17. Zoungas S, de Boer IH. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2021;16:631-3.

CONGRESS REPORT

ÉCHOS DU CONGRÈS ANNUEL DE L'AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY (ASN)

UN NOUVEAU «GAME CHANGER» DANS LES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES

Forts des résultats observés sur le plan cardiovasculaire, les inhibiteurs SGLT2 ont été évalué chez des patients à risque rénal élevé. Les études CREDENCE et DAPA-CKD illustrent leur bénéfice majeur en termes de préservation de la fonction rénale. Ce bénéfice est observé tant chez les patients diabétiques que non diabétiques. Il a conduit à un arrêt prématuré des études et à une actualisation des recommandations formulées par les sociétés savantes internationales.

Comme l'ont rappelé les professeurs Meg Jardine (Sydney, Australie) et Joshua J Neumiller (Washington, Etats-Unis), la protection cardiovasculaire procurée par les inhibiteurs SGLT2 est illustrée dans plusieurs études. Si les événements cardiovasculaires en constituaient le critère principal d'évaluation, les caractéristiques des patients inclus dans ces études ont apporté des informations complémentaires sur les différentes populations de patients susceptibles de tirer profit d'un traitement par inhibiteur SGLT2.

Il est ainsi apparu que les inhibiteurs SGLT2 diminuent non seulement le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès d'origine cardiovasculaire, mais également que cette diminution du risque est présente tant chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques (1, 2).

La protection rénale intéresse par ailleurs tant les néphrologues que les diabétologues et les cardiologues. L'évolution de la fonction rénale figurait en effet parmi les critères secondaires de plusieurs études ayant évalué les inhibiteurs SGLT2 sur le plan cardiovasculaire. L'étude EMPEROR-reduced, menée chez des patients insuffisants cardiaques avec fraction d'éjection de 40% ou moins, a ainsi montré que le déclin de l'eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) au sein de cette population est moindre pour l'empagliflozine que pour le placebo, indépendamment de la pression artérielle de départ (3).

Une méta-analyse en réseau livre également des informations sur la protection cardiovasculaire et rénale des nouveaux hypoglycémiants (4). Elle indique que les inhibiteurs SGLT2 et les agonistes GLP-1 sont supérieurs aux inhibiteurs DDP4 en termes de réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, de mortalité toutes causes confondues et d'infarctus du myocarde. Elle montre en outre une diminution marquée du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et un contrôle accru des paramètres d'évaluation de la fonction rénale avec les inhibiteurs SGLT2.

Enfin, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse indique que les inhibiteurs SGLT2 procurent une protection rénale chez les patients diabétiques de type 2, ce pour un large éventail de valeurs d'eGFR (5).

DU CŒUR AU REIN

Toutes ces observations ont justifié la conduite d'études où les paramètres de fonction rénale constituaient cette fois le critère principal d'évaluation. Si les études cardiovasculaires ont porté sur des patients à risque cardiovasculaire élevé mais à risque rénal faible à modéré, les études CREDENCE (6) et DAPA-CKD (7) ont, elles, inclus des patients à risque rénal élevé à très élevé.

L'étude CREDENCE a montré que la canagliflozine, comparée avec un placebo, diminue de manière significative le risque d'insuffisance rénale et d'événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques avec atteinte rénale (7). Cette diminution est présente dans tous les sous-groupes, y compris pour des valeurs d'eGFR initiales de 30ml/min par 1,73m^2 ou inférieures à 45ml/min par 1,73m^2. Le bénéfice absolu en termes de préservation de la fonction rénale est toutefois plus marquée dans les sous-groupes où l'eGFR est plus bas(2).

Un constat confirmé quand on analyse les données en fonction du risque KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*): les réductions les plus marquées du risque absolu d'événements cardiovasculaires ou rénaux sont observées chez les individus dont le risque KDIGO est élevé (8).

UNE PROTECTION RÉNALE, INDÉPENDAMMENT DU DIABÈTE

À l'inverse de CREDENCE, qui portait essentiellement sur des patients diabétiques, DAPA-CKD a inclus des patients avec maladie rénale chronique diabétiques et non diabétiques. Elle nous apprend que le risque d'une diminution prolongée de l'eGFR d'au moins 50%, de maladie rénale terminale ou de décès d'origine rénale ou cardiovasculaire est significativement plus faible

VC916F

dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo.

Dans DAPA-CKD, l'effet bénéfique des inhibiteurs SGLT2 est obtenu indépendamment de l'existence d'un diabète, ce qui est confirmé par d'autres observations (1). Une analyse pré-spécifiée de DAPA-CKD montre toutefois que la différence de la pente de l'eGFR entre les patients traités par dapagliflozine et ceux du groupe placebo est plus marquée chez les patients diabétiques et chez ceux dont le taux d'HbA1c est plus élevé (9). L'effet de la dapagliflozine sur l'excrétion urinaire d'albumine urinaire est lui aussi présent indépendamment du diabète mais est plus marqué chez les patients diabétiques (10).

Enfin, on observe, tant dans CREDENCE que dans DAPA-CKD, une diminution initiale de l'eGFR. Cette diminution initiale et transitoire est due a un effet hémodynamique et n'est pas lié à une lésion rénale (11). Plusieurs études montrent qu'en réalité les inhibiteurs SGLT 2 sont plutôt associés à une réduction du risque de déclin brutal de la fonction rénale et du risque de lésion rénale aiguë (5, 12, 13).

UNE ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

L'ensemble des résultats favorables des inhibiteurs SGLT2 chez les patients diabétiques, dans les atteintes cardiovasculaires et les maladies rénales chroniques, ont entraîné une modification des recommandations de plusieurs sociétés savantes. Pour l'*American Diabetes Association*, la metformine et les mesures hygiéno-diététiques demeurent la première étape chez la plupart des patients diabétiques, mais en cas de maladie rénale chronique, il est conseillé de recourir préférentiellement à un inhibiteur SGLT2, indépendamment du taux d'HbA1C (14). Les recommandations KDIGO sont en ligne avec celles de l'ADA et préconisent en première ligne la combinaison de metformine et d'un inhibiteur SGLT2 chez les patients diabétiques avec maladie rénale chronique (15).

L'*European Society of Cardiology* (ESC), l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) et l'AHA (*American Heart Association*), plaident elles aussi en faveur de l'utilisation des inhibiteurs SGLT2 en cas de maladie rénale chronique, d'athérosclérose cardiovasculaire ou d'insuffisance cardiaque (16).

Enfin, on trouve dans la littérature des conseils pratiques concernant l'initiation d'un traitement par inhibiteur SGLT2 chez les patients diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique (17). Elles concernent notamment la sélection des patients ainsi que l'attention à accorder au risque d'hypoglycémie ou de déplétion volémique.

Les messages à retenir

- Les inhibiteurs SGLT2 procurent une protection cardiovasculaire et rénale au sein d'une large population de patients.
- Ce bénéfice a été observé chez les sujets avec risque cardiovasculaire élevé, diabétiques et non diabétiques.
- Les études CREDENCE et DAPA-CKD ont démontré qu'il est présent chez les sujets avec risque rénal élevé à très élevé.
- Dans DAPA-CKD, la protection rénale associée à la dapagliflozine est observée indépendamment de l'existence d'un diabète. Elle est plus marquée chez les patients diabétiques et augmente avec le taux d'HbA1c.

Références
1. Kang A, Jardine MJ. Nat Rev Nephrol 2021;17:83-4.
2. Jardine MJ, et al. J Am Soc Nephrol 2020;31:1128-39.
3. Böhm M, et al. JACC 2021; 78: 1337-48.
4. Lin DSH, et al. Diabetologia 2021;64:2676-86.
5. Neuen BL, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:845-54.
6. Perkovic V, et al. N Engl J Med 2019;380:2295-306.
7. Heersprink HJ, et al. N Engl J Med 2020;383:1436-46.
8. Neuen BL, et al. Am J Kidney Dis 2021;77:23-34.
9. Heersprink HJL, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:743-54.
10. Jorgi N, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:755-66.
11. Wanner C, et al. N Engl J Med 2016;375:323-34.
12. Heersprink HJL, et al. Kidney Int 2021 Sep 22; S0085-2538(21)00865-6
13. Delanaye P, Scheen AJ. Diabetes Epidemiology & Management 2021, in press
14. American Diabetes Association, Diabetes Care 2021; 44 (Suppl 1):S111-S124
15. KDIGO 2020 Kidney Int 2020; 98:S1-S 115.
16. Tuttle KR, et al. Am J Kidney Dis 2021;7:94-109.
17. Zoungas S, de Boer IH. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2021;16:631-3.

Prolactinome: épidémiologie et diagnostic (partie 1)

Dominique Maiter[1], Philippe Chanson[2]
1. Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles
2. Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (France)

La prévalence et l'incidence des prolactinomes sont d'environ 50 pour 100.000 et de 3 à 5 nouveaux cas/100.000 personnes par an. Typiquement, ces tumeurs bénignes de l'hypophyse entrainent un hypogonadisme, avec troubles des cycles menstruels, galactorrhée et infertilité chez les femmes pré-ménopausées et avec diminution de la libido et dysfonction érectile chez l'homme. Des symptômes de compression tumorale peuvent être aussi observés en cas de macroprolactinome. Les prolactinomes chez l'homme sont plus gros, plus invasifs et moins sensibles aux agonistes de la dopamine (AD). Le diagnostic repose habituellement sur la clinique, les dosages répétés de la prolactine sérique et la concordance entre les taux hormonaux élevés et la taille d'un adénome hypophysaire clairement mis en évidence par l'imagerie en résonance magnétique (IRM). Il faut toutefois éviter certains pièges diagnostiques comme l'interférence de macroprolactine (encore appelée «big-big prolactine»), qui est responsable d'une hyperprolactinémie artéfactuelle, ou la présence d'une des nombreuses autres causes d'hyperprolactinémie non tumorale.

Dominique Maiter

V2942F

Messages-clés de cet article

Le prolactinome est le type les plus fréquent d'adénome hypophysaire. Sa prévalence est d'environ 50 pour 100.000 personnes et son incidence est de 3-5 nouveaux cas/100.000 individus/an.
Les femmes ont le plus souvent un microprolactinome qui est diagnostiqué au jeune âge (entre 20 et 40 ans) suite à des troubles des cycles ou une infertilité. Par contre, chez l'homme, le prolactinome – moins fréquent - est diagnostiqués à un âge plus tardif, est le plus souvent un macroadénome, volontiers invasif et moins sensible aux AD.
Le diagnostic repose sur la concordance entre le degré d'hyperprolactinémie et la taille tumorale. La présence de formes de PRL de haut poids moléculaire (macroprolactine) peut poser problème en raison de leur interférence avec le dosage de la PRL.

Introduction

Les prolactinomes sont les adénomes hypophysaires les plus fréquents. Leur diagnostic doit toujours être exclu devant toute manifestation d'hypogonadisme tant chez la femme jeune que chez l'homme. Même si la pratique médicale dans le domaine des prolactinomes est maintenant bien établie, notre objectif dans cet article est de revoir à la lumière des données les plus récentes l'épidémiologie et le diagnostic des prolactinomes en 2021. Cet article est aussi le résumé d'un article de revue plus exhaustif publié précédemment (1).

Épidémiologie

Les prolactinomes à eux seuls représentent environ la moitié de toutes les tumeurs hypophysaires diagnostiquées (2-4). En clinique, les microprolactinomes (diamètre < 10mm) sont environ quatre à cinq fois plus fréquents que les macroprolactinomes (tumeurs mesurant 1cm ou plus). De plus, une nette prédominance des adénomes à prolactine (PRL) (et de l'hyperprolactinémie en général) est observée chez les femmes âgées de 25 à 40 ans par rapport aux hommes de même âge (rapport homme/femme de 1:10), alors que cette différence disparaît après la ménopause (2,5).

Plusieurs études épidémiologiques réalisées au cours des dernières années ont montré une prévalence élevée d'adénomes hypophysaires (1/1000 environ) avec habituellement une prédominance de prolactinomes (60%) (**Tableau 1**) (6-13). Ainsi, la fréquence des adénomes à prolactine varie entre 25 et 63/100.000, avec 4 fois plus de microadénomes.

D'autres **différences importantes sont observées en fonction du sexe, tant en ce qui concerne l'âge au moment du diagnostic que la taille des tumeurs** (14). Chez les femmes, le pic d'apparition se situe à environ 30 ans, alors que chez la plupart des hommes, le diagnostic est posé après l'âge de 40 ans. Le rapport entre les macro- et microprolactinomes est d'environ 1:8 chez la femme, alors qu'il est inversé et est de 4:1 chez l'homme. Enfin, le taux d'incidence annuel standard des prolactinomes varie de 2 à 5 nouveaux cas/100.000, et la valeur est 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (7,10,12). La plupart des études ont également fait état d'une augmentation de ce taux d'incidence au fil du temps, ce qui pourrait simplement indiquer une meilleure reconnaissance de la maladie.

Diagnostic

Répercussions cliniques de l'hyperprolactinémie

Chez la femme

La plupart des femmes atteintes d'un prolactinome ont un microadénome, et les symptômes endocriniens sont donc beaucoup plus fréquents que les effets liés à la masse tumorale, du moins avant la ménopause. Les symptômes classiques chez la femme comprennent une oligo-aménorrhée (qui est présente chez presque toutes les patientes, 85-90%), une galactorrhée (présente dans 50-70% des cas) et une infertilité primaire ou secondaire (15,16). Plus généralement, on observe une hyperprolactinémie chez près de 15% des femmes qui présentent une oligo-aménorrhée secondaire et, chez plus de la moitié d'entre elles, celle-ci est due à un prolactinome (17). Bien que la prévalence d'une hyperprolactinémie dans une population non sélectionnée et asymptomatique souffrant d'infertilité soit d'environ 5%, la découverte d'un adénome hypophysaire à l'IRM est plutôt rare en l'absence de troubles des cycles et/ou de galactorrhée (18). Le mécanisme par lequel l'hyperprolactinémie induit une sidération de l'axe gonadotrope a été récemment élucidé. Il ne s'agit pas tant d'une inhibition directe des neurones hypothalamiques à gonadolibérine (GnRH) mais plutôt d'une action suppressive en amont sur des neurones à kisspeptine, un peptide qui stimule la GnRH (19).

Les femmes post-ménopausées atteintes de prolactinome ne présentent généralement pas de symptômes fonctionnels. Le diagnostic est généralement posé soit fortuitement (incidentalome hypophysaire), soit en raison de symptômes de compression liés à la présence d'une grosse tumeur (céphalées, troubles visuels, hypopituitarisme) (20).

Chez l'homme

Comme nous l'avons déjà mentionné, les hommes sont plus fréquemment porteurs d'un macroprolactinome (2,21). La taille plus importante de la tumeur et les caractéristiques plus agressives des tumeurs observées chez les hommes ne sont pas liées à un retard de diagnostic, mais plutôt à des différences de comportement intrinsèque de la tumeur en fonction du sexe, impliquant notamment la voie des récepteurs aux oestrogènes (2,21,22). Dans l'ensemble, environ **la moitié des hommes atteints de prolactinomes présentent des symptômes causés par la masse tumorale et l'autre moitié des symptômes d'hypogonadisme**, notamment une perte de libido, un dysfonctionnement érectile, une gynécomastie, une infertilité et/ou une ostéopénie (21).

Bien que les concentrations de testostérone soient souvent réduites, les valeurs peuvent être normales chez environ 30% des hommes avec un prolactinome (23). Un traitement efficace de l'hyperprolactinémie entraîne une augmentation significative des

Tableau 1:

Prévalence estimée des adénomes hypophysaires et des prolactinomes sur base d'études épidémiologiques réalisées dans divers pays (6-10, 12, 13).

Pays (région) Population totale	Belgique (Liege) n = 71.972	Royaume-Uni (Banbury) n = 81.149	Suisse n = 54.607	Malte n= 417.600	Islande n = 321.857	Finlande n = 722.000	Argentine n = 150.000
Référence	6	8	9	10	12	7	13
Nb d'adénomes hypophysaires (AP)	68	63	44	316	372	355	101
Prévalence des AP	0,94‰	0,78‰	0,81‰	0,76‰	1,15‰	0,49‰	0,67‰
% de PRLomes	66%	57%	56%	46%	47%	51%	58%
Prévalence des PRLomes	$63/10^5$	$44/10^5$	$45/10^5$	$35/10^5$	$54/10^5$	$25/10^5$	$39/10^5$

Nb: nombre; PRLome: prolactinome

taux de testostérone chez 60 à 80% des patients (24, 25) et lorsque la testostéronémie est normale, le volume et le nombre de spermatozoïdes sont également susceptibles de se normaliser, bien que parfois après une période prolongée (2 ans) (24, 26).

Effets de masse

Les **macroadénomes** peuvent exercer des effets de masse locaux. Les **déficits du champ visuel** dus à la compression chiasmatique dépendent de l'étendue de l'extension suprasellaire. Les **céphalées** sont un symptôme fréquent qui est souvent associé à la latéralisation de la tumeur ou à une extension suprasellaire. L'hypopituitarisme peut résulter d'une compression directe de l'hypophyse ou, plus communément, d'une compression de la tige pituitaire et d'un dysfonctionnement hypothalamique. Tous les patients porteurs d'un macroadénome doivent être évalués pour détecter d'éventuels déficits de la fonction hypophysaire.

Les **macroprolactinomes** peuvent envahir un ou les deux sinus caverneux, mais le syndrome des sinus caverneux est rare et s'observe généralement dans le contexte d'une apoplexie hypophysaire (27), qui se caractérise par une brutale hémorragie intratumorale responsable de céphalées d'apparition soudaine et sévère, généralement associées à des troubles visuels et/ou à une paralysie oculaire.

Les **prolactinomes géants** sont associés à des symptômes endocriniens (75%), visuels (70%) et à des céphalées (60%), mais ils sont également responsables de manifestations uniques liées à l'invasion extensive des structures environnantes: rhinorrhée spontanée de liquide céphalo-rachidien (LCR), exophtalmie et compression du nerf optique à l'apex orbital, obstruction nasale, hydrocéphalie, hémiparésie unilatérale, épilepsie temporale... (28).

Les **prolactinomes malins** (ou carcinomes à prolactine) sont des tumeurs très rares, définies par la présence de métastases cérébrospinales, méningées et/ou systémiques à distance (2, 29). De manière générale, les carcinomes sont exceptionnels et ne représentent que 0,1 à 0,2% de toutes les tumeurs hypophysaires, et les prolactinomes correspondent à environ un tiers de ces tumeurs. Ces tumeurs se développent principalement chez des patients atteints d'un prolactinome préexistant, diagnostiqué le plus souvent de nombreuses années avant la formation de métastases. Une fois les métastases diagnostiquées, la durée médiane de survie est d'environ 18 mois, mais le pronostic de ces tumeurs s'est amélioré au cours des dernières années grâce à de nouveaux traitements (notamment un agent alkylant, le temolozomide) et une survie asymptomatique prolongée a maintenant été signalée chez plusieurs patients (29,30). La prise en charge de ces carcinomes ne sera pas discutée dans cette revue.

Le diagnostic biochimique

Les concentrations de prolactine sont généralement bien corrélées avec la taille du prolactinome (31, 32) (**Figure 1**). Pratiquement tous les patients atteints de macroprolactinome ont des taux supérieurs à 100µg/L et même le plus souvent supérieurs à 250µg/L, alors que les prolactinomes géants sont caractérisés par des concentrations de prolactine supérieures à 1.000µg/L (28). La corrélation entre taille et taux de prolactine est moins bonne en cas de microprolactinome, bien que la plupart de ces patients ont une prolactinémie comprise entre 50 à 200µg/l (1, 2, 33).

Tableau 2:

Causes principales d'hyperprolactinémie.

Physiologiques
Stress important, activité physique intense, crise convulsive
Stimulation des mamelons
Grossesse et allaitement
Fluctuation physiologique de cause indéterminée avec hyperprolactinémie non confirmée
Pathologiques
Prolactinomes et adénomes hypophysaires mixtes (PRL+GH, ...)
Hyperprolactinémies de déconnection/atteinte hypothalamique
Tumeurs suprasellaires (craniopharyngiome, méningiome, kyste de la poche de Rathke, germinome, métastase...)
Compression par un macroadénome hypophysaire non lactotrope ou par une autre masse sellaire (hypophysite...)
Lésions infiltratives (sarcoïdose, granulomatose, histiocytose...)
Irradiation hypothalamique
Hypopituitarisme congénital avec atteinte de la tige pituitaire
Syndrome de la selle turcique vide
Section/traumatisme de la tige pituitaire
Médicaments hyperprolactinémiants (**voir tableau 3**)
Hypothyroïdie primaire sévère
Insuffisance rénale chronique modérée à sévère
Insuffisance hépatique/cirrhose
Syndrome des ovaires micropolykystiques
Hyperprolactinémie idiopathique
Lésions nerveuses afférentes (paroi thoracique, moelle épinière)
Causes exceptionnelles
Sécrétion tumorale ectopique de prolactine (tumeur ovarienne, rénale, gonadoblastome...)
Mutation germinale du récepteur de la prolactine
Artéfactuelles
Macroprolactinémie
Traitement par anticorps monoclonaux anti-récepteur prolactine (cancer du sein, cancer de la prostate)

Avec certains dosages immunoradiométriques (IRMA) ou immunochimioluminométriques (ICMA), les patients présentant des niveaux de PRL très élevés peuvent sembler avoir des niveaux de PRL normaux ou seulement modérément élevés, c'est-à-dire de l'ordre de 30 à 150µg/L, en raison de ce que l'on appelle l'«effet crochet» (34). Dans ces circonstances, un prolactinome peut être classé à tort comme un macroadénome cliniquement non fonctionnel avec hyperprolactinémie de déconnection. Cette confusion peut être évitée en répétant les mesures des niveaux de PRL après avoir dilué les échantillons ou en utilisant un test de dernière génération qui n'induit habituellement pas cet effet crochet.

Un autre écueil du dosage de PRL est l'interférence de la «**macroprolactine**», terme désignant la présence de formes circulantes d'agrégats de PRL à haut poids moléculaire (150 kDa, «big-big PRL») (35). Cette macroprolactine est reconnue de manière variable par tous les immunodosages pour la PRL (36) mais n'a pas (ou peu) d'activité biologique *in vivo*. Ces formes peuvent donc entraîner un diagnostic erroné d'hyperprolactinémie qui n'est pas ou est rarement accompagnée des symptômes habituels (35-38). La macroprolactinémie est une observation fréquente dans les échantillons hyperprolactinémiques obtenus en pratique clinique (15-30%) (38) et peut conduire à des diagnostics erronés, à une mauvaise gestion des patients, notamment à des explorations hypophysaires inutiles, à un gaspillage des ressources de soins de santé et à des préoccupations inutiles pour les patients et les cliniciens. Lorsqu'une hyperprolactinémie est détectée, il est donc conseillé aux laboratoires de sous-fractionner le sérum en utilisant une précipitation par le polyéthylène glycol (PEG) à 12,5%. Cette procédure élimine les formes de poids moléculaire plus élevé et les formes monomériques restant dans le surnageant peuvent être soumises à un deuxième dosage (39).

L'hyperprolactinémie est la caractéristique des adénomes à prolactine, mais elle peut également être la conséquence de nombreuses autres situations physiologiques et pathologiques que nous ne reverrons pas ici mais qui doivent être soigneusement exclues avant de poser un diagnostic de prolactinome (40). Ceci nécessite une anamnèse et un examen clinique minutieux, ainsi que des tests biochimiques de routine et une évaluation de la fonction thyroïdienne (1, 2) (**Tableau 2**). En particulier, une cause médicamenteuse doit être soigneusement exclue car de très nombreux médicaments peuvent stimuler la sécrétion de prolactine, soit par un effet anti-dopaminergique, soit par un effet sérotoninergique (41) (**Tableau 3**).

L'imagerie

Sauf contre-indication, tous les patients porteurs d'une hyperprolactinémie confirmée et chez lesquels une autre cause

Figure 1:

Corrélation observée entre les concentrations sériques de prolactine au diagnostic (µg/L; valeurs normales < 25 chez la femme et < 15 chez l'homme) et le diamètre maximal de l'adénome hypophysaire (en mm) chez 518 patients avec prolactinome (●: 388 patients avec un microprolactinome - 34 hommes et 354 femmes; ◇: 181 patients avec un macroprolactinome – 78 hommes et 103 femmes; ▲: 17 patients avec un prolactinome géant – 15 hommes et deux femmes).
À noter l'échelle logarithmique reprise sur l'axe des ordonnées.
Le coefficient de corrélation calculé selon la méthode de Spearman est de 0,889 (p < 0,001). L'encart reprend uniquement les 388 sujets avec micro-prolactinome (diamètre < 10mm) et montre une variabilité plus importante des taux de prolactine dans cette sous-population (D. Maiter, données personnelles).

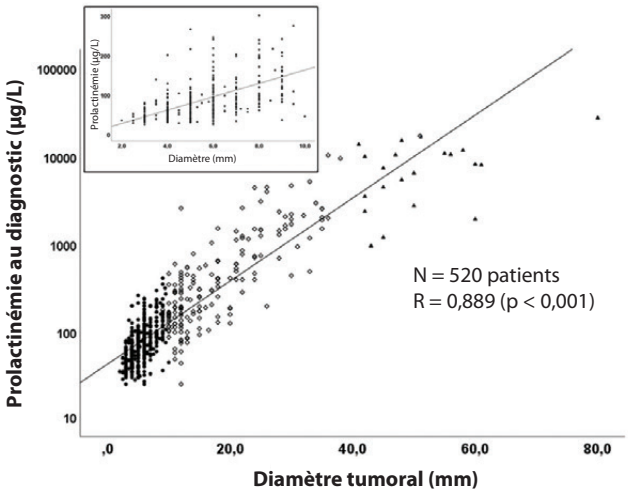
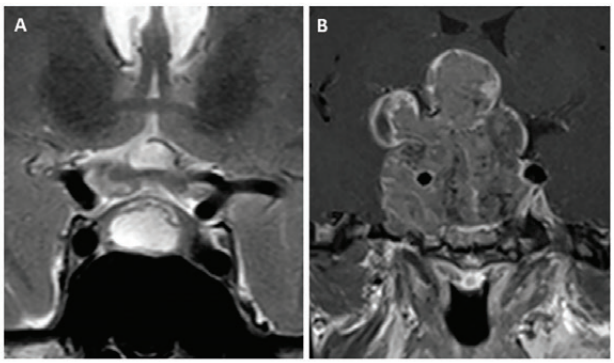


Figure 2:

A. Imagerie par résonance magnétique (IRM) de la région hypophysaire, en coupe coronale et pondération T2, montrant la présence d'un adénome centimétrique hyperintense correspondant à un prolactinome hémorragique (prolactinémie à 310µg/L).
B. IRM hypophysaire, en coupe coronale et pondération T1 après injection de produit de contraste, montrant un prolactinome géant (diamètre de 51mm) avec extension suprasellaire et compression des voies visuelles, invasion des deux sinus caverneux (surtout du côté droit) et extension dans le sinus sphénoidal après effraction du plancher sellaire chez un jeune patient de 27 ans avec taux de prolactine initial à 17.200µg/L le traitement et la réponse thérapeutique observée chez ce patient seront discutés dans la deuxième partie.



évidente a été exclue, doivent bénéficier d'une **imagerie par résonance magnétique** (IRM) de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cet examen comprendra au minimum des coupes coronales pondérées en T2 et des coupes coronales pondérées en T1 avant et après injection de gadolinium (42). En cas de contre-indication de l'IRM, un CT scanner pourra être réalisé. En IRM pondérée T1, les micro et macroprolactinomes sont généralement hypointenses, parfois isointenses, rarement hyperintenses en cas de transformation hémorragique (**Figure 2A**). Les macroprolactinomes présentent généralement une extension extrasellaire qui s'étend le plus souvent vers le haut en direction de la citerne optochiasmatique, mais parfois aussi vers le bas dans le sinus sphénoïdal ou latéralement vers le ou les sinus caverneux (**Figure 2b**).

Un **piège** dans l'évaluation des patients avec une hyperprolactinémie légère est la découverte fortuite d'une image IRM faussement positive (un incidentalome hypophysaire). Il peut s'agir d'un kyste banal, d'un microadénome non fonctionnel ou même d'une hétérogénéité focale normale dans l'hypophyse. La découverte d'un nodule hypophysaire chez un patient présentant une hyperprolactinémie modérée n'est donc pas toujours synonyme de prolactinome. En cas de doute, la réponse à un traitement médical d'essai peut aider au diagnostic différentiel. Si c'est une hyperprolactinémie non tumorale associée à un incidentalome hypophysaire, le traitement par agonistes dopaminergiques à faibles doses entraine rapidement une suppression marquée du taux de prolactine mais n'a aucun impact sur l'imagerie hypophysaire.

Un examen neuro-ophtalmologique complet avec évaluation du champ visuel doit être effectué chez les patients dont les tumeurs sont adjacentes ou contiguës au chiasma optique. Si une distance de plus 2mm est observée, ce test n'est pas indispensable mais néanmoins utile à titre de référence pour le suivi ultérieur.

Tableau 3:

Principales classes médicamenteuses responsables d'hyperprolactinémie*.

Type de médicaments	Fréquence/ intensité de l'effet
Médicaments agissant sur le système nerveux central	
Antipsychotiques/neuroleptiques	
Typiques: phénothiazines, butyrophénones et thioxanthènes	+++
Benzamides: sulpiride et amisulpride	+++
Atypiques: rispéridone, palipéridone > arsénapine > olanzapine, quétiapine	+++/++/+
Antidépresseurs	
Tricycliques (climipramine, amitriptyline, désipramine)	+/±
SSRI (fluoxétine, paroxétine > sertraline > citalopram)	+/±
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	+
Autres	
Morphine, opiacés, cocaïne, méthadone	+ **(transitoire)**
Médicaments du système gastro-intestinal	
Anti-émétiques	
Métoclopramide, dompéridone, alizapride	+++
Anti-histaminiques H2	
Cimétidine (intraveineuse)	+
Ranitidine	+
Médicaments du système cardiovasculaire	
Vérapamil	++
Alpha-méthyl-dopa	++
Réserpine	+
Labétalol	±
Autres	
Oestrogènes	±

* Adapté des références 40 et 41. Pour les divers médicaments appartenant à ces classes, le lecteur est invité à se référer au répertoire belge des médicaments (https://www.cbip.be/fr/start).

Conclusions

Plusieurs avancées dans l'épidémiologie et le diagnostic des prolactinomes ont été effectuées au cours de ces deux dernières décennies. La prévalence (environ 50 pour 100.000) et l'incidence (3 à 5 nouveaux cas/100.000 par an) ont été bien précisées par des études épidémiologiques récentes. Les mécanismes par lesquels l'hyperprolactinémie induit un hypogonadisme hypogonadotrope ont été élucidés et des différences substantielles entre hommes et femmes sont maintenant bien reconnues concernant l'évolution naturelle, les conséquences et les complications des prolactinomes.

Les progrès technologiques réalisés tant dans les méthodes de dosage de la prolactine que de l'imagerie des tumeurs hypophysaires permettent désormais aux cliniciens de diagnostiquer les prolactinomes avec une plus grande rigueur (même si la certitude diagnostique n'est pas toujours possible) et d'éviter les pièges et interférences tels que la présence de macroprolactine ou l'effet crochet.

Références

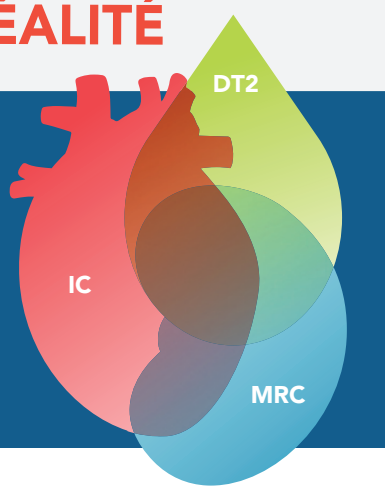
1. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019;33:101290.
2. Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In: Melmed S, editor. The Pituitary. 4th ed. London, UK: Elsevier; 2017. p. 467-514.
3. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:543-254.
4. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23:667-675.
5. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS,et al. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). Clinical Endocrinology 2017;86:60-67.
6. Daly AF, Rixhon M, Adam C,et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4769-4775.
7. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4268-4275.
8. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010;72:377-382.
9. Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. Rev Med Suisse 2009;5:2172-2174.
10. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. Pituitary 2013;16:545-553.
11. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. Eur J Endocrinol 2014;171:519-526.
12. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. Eur J Endocrinol 2015;173:655-664.
13. Day PF, Loto MG, Glerean M, et al. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. Arch Endocrinol Metab 2016;60:554-561.
14. Maiter D. Prolactinomas in men. In: Tritos NA, Klibanski A, editors. Prolactin disorders From basic science to clinical management. Springer Nature Switzerland AG: Humana Press; 2019. p. 189-204.
15. Lamba N, Noormohamed N, Simjian T, et al. Fertility after transsphenoidal surgery in patients with prolactinomas: A meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg 2019;176:53-60.
16. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. J Clin Neurosci 2015;22:1562-1567.
17. Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. Am J Obstet Gyneco. 2012;206:213 e1-e5.
18. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;94:1159-1162.
19. Sonigo C, Bouilly J, Carré N,et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. J Clin Invest 2012;122:3791-3795.
20. Santharam S, Tampourlou M, Arlt W, et al. Prolactinomas diagnosed in the postmenopausal period: Clinical phenotype and outcomes. Clin Endocrinol (Oxf) 2017;87:508-514.
21. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2102-2107.
22. Wierinckx A, Delgrange E, Bertolino P, et al. Sex-Related Differences in Lactotroph Tumor Aggressiveness Are Associated With a Specific Gene-Expression Signature and Genome Instability. Front Endocrinol (Lausanne) 2018;9:706.
23. Shimon I, Benbassat C. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. Pituitary 2014;17:246-250.
24. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1704-1711.
25. Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, et al. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3053-3057.
26. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:621-625.
27. Briet C, Salenave S, Bonneville JFet al. Pituitary apoplexy. Endocr Rev 2015;36:622-645.
28. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. Eur J Endocrinol 2014;170:R213-227.
29. Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:3649-3660.
30. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol 2018; 178:G1-G24
31. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:265-273.
32. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:273-288.
33. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev 2006;27:485-534.
34. Binart N, Young J, Chanson P. Prolactin assays and regulation of secretion: animal and human data. In: Tritos NA, Klibanski A, editors. Prolactin disorders From basic science to clinical management. Springer Nature Switzerland AG: Humana Press; 2019. p. 55-78.
35. Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: the macroprolactin problem. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:725-742.
36. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:5410-5415.
37. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:581-588.
38. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62:633-643.
39. Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, McKenna TJ. Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:279-289.
40. Maiter D. Hyperprolactinémie en pratique courante: ce n'est pas si souvent un prolactinome ! Mises au point Cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolisme 2015 (Paris), pp 61-72.
41. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. Hum Psychopharmacol 2010;25:281-297.
42. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. Eur Radiol 2005;15:543-548.

INFORMATIONS ESSENTIELLES : 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalant à 5 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire* Chaque comprimé de 5 mg contient 25 mg de lactose. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalant à 10 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire* Chaque comprimé de 10 mg contient 50 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé) Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4.DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Diabète de type 2 Forxiga est indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique : - en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. - en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique,les événements cardiovasculaires et rénaux, et les populations étudiées. Insuffisance cardiaque Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. Maladie rénale chronique Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie *Diabète de type 2* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). *Insuffisance cardiaque* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Dans l'étude DAPA-HF, la dapagliflozine a été administrée en supplément des autres traitements de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). *Maladie rénale chronique* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Dans l'étude DAPA-CKD, la dapagliflozine a été administrée en association avec d'autres traitements de la maladie rénale chronique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP) *Populations particulières Insuffisance rénale* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. En raison de l'expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG < 25 ml/min.Chez les patients diabétiques de type 2, l'efficacité glycémique de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, si le DFG diminue au-dessous de 45 mL/min, un traitement hypoglycémiant supplémentaire doit être envisagé chez les patients diabétiques de type 2 si un contrôle glycémique complémentaire est nécessaire (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).*Insuffisance hépatique* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Sujets âgés (≥ 65 ans)* Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. *Population pédiatrique* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour le traitement du diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus (voir rubriques 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible chez les enfants en-dessous de 10 ans. La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou le traitement de la maladie rénale chronique chez les enfants âgés < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.Mode d'administration Forxiga peut être pris par voie orale, avec ou sans nourriture, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité *Diabète de type 2* Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspécifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, dans le diabète de type 2 (étude DECLARE voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. *Insuffisance cardiaque* Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (étude DAPA-HF), 2 368 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 368 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 18 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m2. Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. *Maladie rénale chronique* Dans l'étude des effets rénaux conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints de maladie rénale chronique (DAPA-CKD), 2 149 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 149 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 27 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 et non diabétiques, avec un DFGe ≥ 25 à ≤ 75 mL/min/1,73 m², et une albuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC] compris entre 200 et 5000 mg/g). Le traitement était poursuivi si le DFGe diminuait à moins de 25 mL/min/1,73 m². Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints de maladie rénale chronique était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. Liste des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo[a] et de l'expérience post-commercialisation: Classe de systèmes d'organes - Très fréquent - Fréquent* - Peu fréquent** - Rare - Très rare. Classe de systèmes d'organes:** *Infections et infestations:* **Fréquent*:** Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées[a,b,c]. Infection des voies urinaires[a,d]. **Peu fréquent**:** Infection fongique**,**Très rare:** Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)[b]. **Classe de systèmes d'organes:** *Troubles du métabolisme et de la nutrition:* **Très fréquent**:** Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou Soif**; **Rare:** Acidocétose diabétique[b,i,k] (dans le cadre **systèmes d'organes:** *Affections du système nerveux:* **systèmes d'organes:** *Affections gastro-intestinales:* **Peu Classe de systèmes d'organes:** *Affections de la peau et œdème.* **Classe de systèmes d'organes:** *Affections* Douleur dorsale*. **Classe de systèmes d'organes:** Dysurie, Polyurie*[,]; **Peu fréquent**:** Nycturie**. **Classe** *reproduction et du sein:* **Peu fréquent**:** Prurit vulvo **d'organes:** *Investigations:* **Fréquent*:** Augmentation de créatinine pendant le traitement initial[h]; Dyslipidémie[b]; le traitement initial**[,]; Elévation de l'urémie**,*; Perte de sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas secours. [b] Voir paragraphe correspondant ci-dessous et les infections génitales associées incluent, par mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, vulvovaginite, balanite ca didosique, candidose infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence infection des voies urinaires par Escherichia coli, infection uréthrite, infection rénale et prostatite. [e] La déplétion recommandés précédfinis suivants : déshydratation, les termes préférés suivants : pollakiurie, polyurie, moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55 % ont dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 % ; versus -0,7 % [f]Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales a été identifié lors de la surveillance en post- suivants, listés par ordre de fréquence dans les études rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, cliniques contrôlées versus placebo et versus substance contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire (1,4 %) respectivement. [k] Rapportée dans le cadre de patients atteints de diabète de type 2 (DECLARE). La ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 10 mg par rapport au groupe placebo.** Rapportés par probablement relié ou relié au traitement de l'étude et au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par Description de certains effets indésirables *Vulvovaginite*, poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des génitales associées ont été rapportés respectivement dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des répondu à un traitement standard initial et ont rarement ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles les nombres de patients présentant des événements faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des HF, aucun patient n'a rapporté d'événement indésirable dapagliflozine et un patient en a rapporté dans le événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Dans des événements indésirables graves de type infections groupe placebo. Trois (0,1 %) patients ont présenté des en raison d'infections génitales dans le groupe Aucun événement indésirable grave de type infections d'infections génitales n'ont été rapportés chez des *périnée (gangrène de Fournier)* Des cas de gangrène de chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, spéciales et précautions d'emploi' du RCP).Dans l'étude de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de le diabète. Pour les études de la dapagliflozine en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, traitement. Dans toutes les études, les événements et comparables entre les groupes traités par la aux sulfamides hypoglycémiants et aux traitements par (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des plus fréquemment dans le groupe traité par respectivement) que chez les patients ayant reçu le respectivement). Dans une étude en association à rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Dans d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été dapagliflozine et chez 83 (1,0 %) patients traités par majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 4 (0,2 %) placebo. Ils ont été observés uniquement chez les DAPA-CKD, des événements majeurs d'hypoglycémie dapagliflozine et chez 28 (1,3 %) patients dans le groupe patients atteints de diabète de type 2. *Déplétion* à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et les nombres de patients présentant des événements équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous- de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). m2 à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe présentant des événements indésirables évocateurs dans le groupe dapagliflozine et 153 (6,5 %) dans les événements indbghésirables graves évocateurs d'une par rapport au groupe placebo : 23 (1,0 %) et 38 (1,6 %) observés indépendamment de la présence ou non d'un Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 120 (5,6 %) dans le groupe dapagliflozine et de 84 (3,9 %) dans le groupe placebo. Il y a eu 16 (0,7 %) patients avec des événements graves à type de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 15 (0,7 %) patients dans le groupe placebo.*Acidocétose diabétique dans le diabètes de type 2* Dans l'étude DECLARE, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude DAPA-HF, des événements de type acidocétose diabétique (ACD) ont été rapportés chez 3 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, des événements de type ACD n'ont été rapportés chez aucun patient dans le groupe dapagliflozine et chez 2 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe placebo. *Infections des voies urinaires* Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude DECLARE, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements versus 109 (1,3 %) événements, respectivement. Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 14 (0,6 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 17 (0,7 %) dans le groupe placebo. Cinq (0,2 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 29 (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et de 18 (0,8 %) dans le groupe placebo. Huit (0,4 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine et 3 (0,1 %) dans le groupe placebo. Le nombre de patients rapportant des événements indésirables graves ou des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables de type infections des voies urinaires parmi les patients non diabétiques était similaire entre les groupes de traitement (6 [0,9 %] versus 4 [0,6 %] pour les événements indésirables graves, et 1 [0,1 %] versus 0 pour les arrêts du traitement en raison d'événements indésirables, dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo, respectivement). *Augmentation de la créatinine* Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m2), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 30 et <60 mL/min/1,73 m2 (18,5 % dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude DECLARE, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m2), le DFGe a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFGe moyen était légèrement plus faible, et à 2 ans, le DFGe moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-HF, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale du DFGe moyen était de -4,3 mL/min/1,73 m2 dans le groupe dapagliflozine et de -1,1 mL/min/1,73 m2 dans le groupe placebo. À 20 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes de traitement: -5,3 mL/min/1,73 m2 pour la dapagliflozine et -4,5 mL/min/1,73 m2 pour le placebo. Dans l'étude DAPA-CKD, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale (J1) du DFGe moyen était de -4,0 mL/min/1,73 m2 dans le groupe dapagliflozine et de -0,8 mL/min/1,73 m2 dans le groupe placebo. À 28 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était de -7,4 mL/min/1,73 m2 dans le groupe dapagliflozine et de 8,6 mL/min/1,73 m2 dans le groupe placebo. *Population pédiatrique* Le profil de sécurité de la dapagliflozine observé dans une étude clinique chez des enfants âgés de 10 ans et plus atteints d'un diabète de type 2 (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP) était cohérent avec celui observé dans les études chez les adultes.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 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy- Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBBD) CHU de Nancy – Hôpitaux de Brabois;Rue du Morvan; 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87; E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou **Direction de la Santé** Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592; E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification- effets-indesirables-medicaments.html.**5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB;SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés ;EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés ;EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés ;EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés ;EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/011 10 x 1 (unidose) comprimés pelliculés **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11-2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/. § www.inami.be **Ref:** 1. SmPC Forxiga®, latest version; 2. SmPC of all SGLT2i consulted on 01/09/2021; 3. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446; 4. Breyer MD et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(8):568–588; 5. Tuttle KR. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):3–5; *In DECLARE, hHF was a nominaly significant exploratory endpoint & the renal composite endpoint (sustained decrease of ≥40% in eGFR to <60 mL/min/1.73m², end stage renal disease or renal death) was exploratory. In DAPA-HF, the 1ary composite endpoint of HF worsening (hospitalisation for HF, or urgent HF visit) or CV death was reduced significantly in HFrEF patients. § In DAPACKD, the 1ary composite endpoint of ≥50% sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease (ESKD: the need for maintenance of dialysis for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR<15 mL/min/1.73m² for at least 28 days) and renal or CV death was reduced significantly in CKD patients. #Secondary endpoint. DT2, diabète de type 2; IC, insuffisance cardiaque; MRC, maladie rénale chronique; CV, cardiovasculaire.NS ID BE-2623-Revision date 12/2021-LB

Forxiga®	Prix public TVA incluse	VIPO	Actifs §
10 mg 28 cpr.	46,32 €	0,00 €	0,00 €
10 mg 98 cpr.	142,53 €	0,00 €	0,00 €

FAITES DE LA
PROTECTION UNE RÉALITÉ

forxiga (dapagliflozin)



FORXIGA®
1 traitement
pour 3 maladies évolutives
interdépendantes[1*§]

NOUVEAU !

Maintenant aussi indiqué pour le traitement de la maladie rénale chronique chez les patients adultes, indépendamment de leur statut diabétique[1]

↓39% RRR
Composite de progression de la MRC, IRT ou mort CV /rénale[3§]
p<0.001
NNT: 19

↓44% RRR
Progression de la MRC, IRT ou mort rénale[3#]
p<0.001
NNT: 21

↓31% RRR
Décès toutes causes confondues[3#]
p nominale =0.004**
NNT: 48

FORXIGA® est le premier traitement depuis 20 ans qui **ralentit la progression de la maladie rénale chronique** chez les patients adultes, indépendamment de leur statut diabétique[1-5]

Adénomes hypophysaires thyréotropes: une revue structurée de 535 cas adultes

Carlien De Herdt[1], Eva Philipse[1,2], Christophe De Block[1,3]
1. Service d'endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques, UZ Antwerpen
2. Service d'endocrinologie-diabétologie, Heilig Hart Ziekenhuis Lier
3. Faculté de médecine et des sciences de la santé, Universiteit Antwerpen

Carlien De Herdt

Christophe De Block

Eva Philipse

Avec une incidence de 1 cas par million de personnes, les adénomes hypophysaires thyréotropes (TSHomes) sont une cause rare d'hyperthyroïdie. En raison de leur faible incidence, ces tumeurs hypophysaires sont peu connues, ce qui peut conduire à un traitement inapproprié. La présente revue systématique de 535 cas adultes décrit de manière structurée le tableau clinique, le diagnostic et le traitement des TSHomes. Les caractéristiques hormonales de ces tumeurs, les dernières découvertes et le traitement médicamenteux par analogues de la somatostatine y sont abordés plus en détail. Le diagnostic d'un TSHome s'apparente à un défi. Cette revue inclut un organigramme servant de fil conducteur pour diagnostiquer ce type de tumeurs et les distinguer d'une résistance aux hormones thyroïdiennes.

→ Ce que l'on sait déjà à ce sujet

Les adénomes hypophysaires thyréotropes (TSHomes) sont une cause rare d'hyperthyroïdie. Le diagnostic, reposant sur des tests dynamiques, est difficile à poser. Une connaissance insuffisante de la maladie conduit à un diagnostic et à un traitement incorrects, comme cela a été constaté chez 11% de la population étudiée.

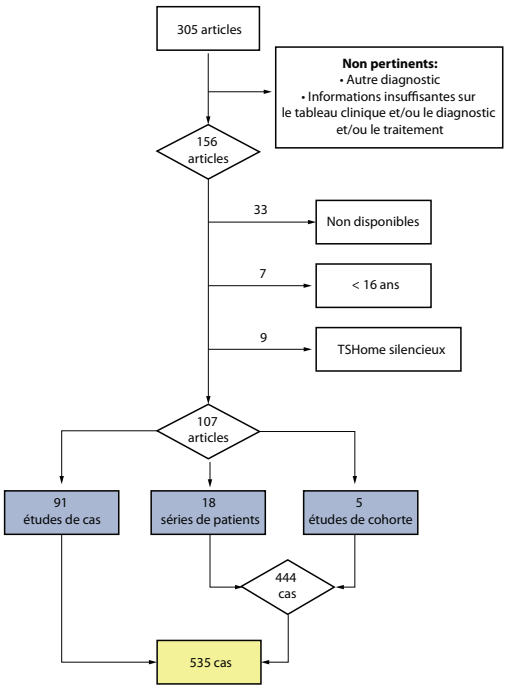
→ Quelles nouvelles informations le présent article apporte-t-il?

Le présent article dresse un aperçu détaillé des caractéristiques hormonales de ces adénomes, qui n'avaient pas encore été décrits jusqu'à présent. Le traitement de première intention est la résection trans-sphénoïdale de l'adénome. En raison de la nature invasive des TSHomes, le taux de réussite de la chirurgie est inférieur à celui observé pour les autres adénomes hypophysaires. L'utilisation d'analogues de la somatostatine en monothérapie constitue une nouveauté.

V3.0.05F

Figure 1:

Représentation de la revue de la littérature et du nombre de cas étudiés et inclus.



Introduction

La thyroïdite auto-immune et le goitre multinodulaire toxique sont les causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie. Dans de rares cas, l'hyperthyroïdie a une étiologie centrale et est causée par une tumeur hypophysaire thyréotrope (TSHome) (1). Cette tumeur, la plus rare parmi les adénomes hypophysaires, se caractérise par une sécrétion autonome de TSH. Sa faible incidence et son diagnostic compliqué peuvent donner lieu à l'instauration d'un traitement inapproprié (1-4). Un diagnostic différentiel important est la résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT). Les directives relatives au diagnostic et au traitement des TSHomes ont été actualisées en 2019 par l'ETA (*European Thyroid Association*) (1, 3). Cet article dresse un aperçu structuré du tableau clinique et du traitement des TSHomes après l'analyse de 535 cas adultes.

Méthodes

Stratégie de recherche

Des recherches ont été effectuées dans *Pubmed* et *Web of Science* à l'aide des termes MeSH suivants: *thyrotropin secreting pituitary adenoma*, *TSHoma* et *thyrotropinoma*. Des études de cas, séries de patients et études de cohorte publiées en anglais entre 1991 et octobre 2020 ont été retenues. Comme le montre la **figure 1**, 305 articles ont été examinés, parmi lesquels 107 ont été sélectionnés. Sur ces 107 articles, 535 cas ont été inclus, dont 91 étaient des présentations de cas.

Sélection des études

Le diagnostic d'un TSHome devait avoir été posé sur la base de tests dynamiques ou d'une TSH non freinée malgré une hyperthyroïdie, en combinaison avec la détection d'un adénome hypophysaire avec une coloration immunohistochimique positive pour la TSH. Un autre critère d'exclusion était un âge inférieur à 16 ans.

Résultats

Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales sont décrites dans le **tableau 1**. Dans la mesure où les présentations de cas étaient plus détaillées, une subdivision a été opérée entre les études de cas, d'une part, et les séries de patients et études de cohorte, d'autre part. Dans les séries de patients et les études de cohorte, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 46 ± 6 ans. La moitié des cas concernaient des hommes (48,4%). Lors de la consultation, les symptômes suivants étaient présents: signes d'hyperthyroïdie (75%), goitre (55,5%), déficit du champ visuel (24,9%) et insuffisance cardiaque ou arythmies (11,1%). Dans les présentations de cas, le taux moyen de TSH s'élevait à 5,16 (3,20-7,43) mU/L avec une valeur moyenne de T4 libre (FT4) de 41,5 ± 15,3pmol/L, sauf chez 10 cas qui avaient subi une thyroïdectomie totale. Chez ces derniers, le taux moyen de TSH était de 3,75 (2,16-25,3) mU/L. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH étaient positifs dans 4 cas où la maladie de Graves avait été diagnostiquée en plus d'un TSHome (5-8).

Avec un diamètre moyen de 21,5 ± 7,9mm dans les séries de patients/études de cohorte et de 19,8 ± 13,6 dans les présentations de cas, la majorité (76,9%) des TSHomes étaient des macroadénomes. Sur les 91 présentations de cas, 5 avaient une localisation ectopique, dont 4 dans le nasopharynx et 1 dans le sinus sphénoïdal.

L'analyse immunohistochimique des adénomes réséqués a révélé que la majorité d'entre eux (62,1%) étaient des TSHomes purs et ne produisaient donc pas d'autre hormone hypophysaire que la TSH. Parmi les TSHomes plurihormonaux, 57,5% cosécrétaient de l'hormone de croissance (GH) et 41,4% de la prolactine. Dans les présentations de cas, respectivement 26,5% et 8,8% des adénomes plurihormonaux présentaient une co-sécrétion d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH). Aucun des cas ne présentait de co-sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Davantage de macroadénomes (51,5%) que de microadénomes (27,3%) étaient plurihormonaux.

Le **tableau 2** montre quels adénomes plurihormonaux, parmi les 34 décrits dans les présentations de cas, ont entraîné une

Tableau 1:

Caractéristiques générales des TSHomes.

	Séries de patients et études de cohorte	Non mentionné	Études de cas	Non mentionné	Toutes les données
Nombre de cas, n	444		91		535
A) Épidémiologie					
Hommes	219 (49,3)		40 (44,0)		259 (48,4)
Âge (ans)	46 ± 6		45 ± 14		
B) Tableau clinique					
Hyperthyroïdie	302 (75,3)	43 (9,7)	64 (73,6)	4 (4,4)	366 (75,0)
FA et/ou insuffisance cardiaque	25 (9,5)	181 (40,8)	14 (15,9)	3 (3,3)	39 (11,1)
Goitre	109 (52,7)	237 (53,4)	46 (63,9)	19 (20,9)	155 (55,5)
Déficit du champ visuel	86 (25,2)	103 (23,2)	14 (23,3)	31 (34,1)	90 (24,9)
C) Labo					
TSH (mU/L)	6,75 (4,02-11,90)		5,16 (3,20-7,43)*		
FT4 (pmol/L)	35,7 ± 8,5		41,5 ± 15,3*		
Anticorps anti-récepteurs de la TSH			4 (4,4)		
D) Caractéristiques tumorales					
Macroadénome	334 (77,9)	15 (3,4)	62 (78,5)	7 (7,7)	396 (76,9)
Diamètre (mm)	21,5 ± 7,9		19,8 ± 13,6		
Localisation ectopique			5 (5,5)		
E) Co-sécrétion					
Plurihormonal	140 (35,9)	54 (12,2)	34 (49,3)	22 (24,2)	174 (37,9)
Co-sécrétion de:					
- GH	78 (55,7)	22 (64,7)			100 (57,5)
- Prolactine	56 (40)	16 (47,1)			72 (41,4)
- ACTH		0			
- FSH		9 (26,5)			
- LH		3 (8,8)			
F) Traitement					
Résection trans-sphénoïdale	396 (89,2)		80 (87,9)		469 (89)
- ASS préopératoire	143 (36,1)		26 (32,5)		169 (36,0)
- ASS postopératoire	62 (15,7)		23 (28,8)		85 (18,1)
Radiothérapie	74 (16,7)		7 (7,7)		81 (15,1)
ASS en monothérapie			8 (8,8)		

Les variables normalement distribuées sont décrites selon la moyenne et l'écart-type.
Les variables à distribution non normale sont décrites en fonction de la médiane ainsi que des premier et troisième quartiles.

* Exclusion de 10 cas qui avaient subi une thyroïdectomie avant la pose du diagnostic.

FA: fibrillation auriculaire; GH: hormone de croissance; ACTH: hormone adrénocorticotrope; FSH: hormone folliculo-stimulante; LH: hormone lutéinisante; ASS: analogue de la somatostatine

surproduction biochimique de l'hormone hypophysaire concernée. Parmi les 23 cas de TSHomes avec une immunohistochimie positive pour la GH, 11 présentaient une acromégalie. 3 des 16 cas avec une coloration positive pour la prolactine présentaient des concentrations sériques accrues de prolactine. 1 des 9 cas avec une coloration positive pour la FSH présentait une concentration sérique accrue de FSH et 1 des 3 cas avec une coloration positive pour la LH présentait une élévation de la LH sérique.

de la TSH. Aucune corrélation n'a non plus été trouvée entre la valeur de la TSH et de la FT4, d'une part, et la présence d'un goitre, d'arythmies ou d'une insuffisance cardiaque, d'autre part. En revanche, un lien significatif a été établi entre la taille du TSHome et la présence d'un résidu tumoral (r = 0,490, P < 0,001). Toutefois, pour les TSHomes ayant fait l'objet d'un traitement préopératoire par ASS, cette association significative n'était pas présente. L'âge et le sexe n'avaient aucun effet sur la présence d'un résidu tumoral.

connaît pas son rôle exact dans la pathogenèse, une surexpression de Pit-1 (*pituitary-specific positive transcription factor 1*) a été démontrée (1, 2).

38% des TSHomes étaient plurihormonaux, avec principalement une co-sécrétion de GH (57,5%) et de prolactine (41,4%). Cette plurihormonalité peut s'expliquer par l'expression de facteurs de transcription communs, tels que Pit-1. Comme l'a montré cette analyse, une plurihormonalité à l'immunohistochimie

Tableau 2:

Aperçu des TSHomes plurihormonaux et de la surproduction hormonale. Analyse des études de cas.

Hormone	Coloration immunohistochimique positive	Surproduction hormonale	Non mentionné
Hormone de croissance	22	11	6
Prolactine	16	3	4
ACTH	0	0	0
FSH	9	1	4
LH	3	1	0

ACTH: hormone adrénocorticotrope; FSH: hormone folliculo-stimulante; LH: hormone lutéinisante.

9 des 91 TSHomes décrits dans les présentations de cas ont été diagnostiqués avec un cancer de la thyroïde, dont 8 carcinomes thyroïdiens papillaires et 1 carcinome thyroïdien folliculaire (9-14).

La majorité (89%) de ces patients ont subi une résection trans-sphénoïdale, dont 36% ont reçu un traitement préopératoire par **analogue de la somatostatine** (ASS). Parmi les TSHomes opérés, 33,5% présentaient un résidu tumoral. Le traitement des 91 TSHomes décrits dans les présentations de cas est détaillé par la suite. Sur les 91 cas de TSHomes, 80 ont fait l'objet d'une résection, parmi lesquels 20 présentaient un résidu et 5 ont développé une récidive pendant une période de suivi médiane de 11 mois. 16 des 20 cas avec résidu tumoral ont été soumis à un traitement postopératoire par ASS. Dans 13 cas, cela a permis de stabiliser la maladie durant une période de suivi médiane de 12 mois. 81 des 535 cas ont été traités par radiothérapie.

Aucune corrélation n'a pu être établie entre la taille du TSHome et la valeur de la FT4 ou

Commentaire

Avec une incidence de 1 cas sur 1 million de personnes, les TSHomes sont une **cause rare d'hyperthyroïdie**. Depuis 30 ans, l'incidence augmente en raison de l'évaluation systématique de la fonction thyroïdienne. Dans la présente analyse, la répartition des TSHomes entre hommes et femmes équivaut à un rapport femmes/hommes de 1,07 (2). L'âge moyen au moment du diagnostic varie, mais se situe généralement entre 40 et 50 ans, ce qui concorde avec ces données (1, 2). Par le passé, les patients avaient de longs antécédents d'hyperthyroïdie ou étaient mal diagnostiqués, ce qui conduisait à l'instauration d'un traitement inapproprié, notamment une thyroïdectomie ou l'administration d'iode radioactif, comme cela a été le cas pour 11% des TSHomes inclus dans cette analyse.

Pathogenèse et plurihormonalité

On ignore pourquoi un adénome hypophysaire évolue en adénome thyréotrope. À ce jour, aucune mutation n'a été détectée dans l'un des oncogènes. Même si l'on ne

se traduit par une surproduction d'hormone hypophysaire dans une minorité de cas. À ce jour, aucun cas de TSHome combiné à un hypercortisolisme autonome n'a été publié.

Tableau clinique

Les symptômes d'hyperthyroïdie associés à un TSHome sont plus légers que ceux causés par l'hyperthyroïdie primaire (2, 3). Une **insuffisance cardiaque** ou des **arythmies** ont été décrites dans 11,1% des cas. La majorité des TSHomes sont volumineux au moment du diagnostic, si bien que 30 à 40% sont associés à un **déficit du champ visuel** dû à une compression localisée (2-4). Dans la présente analyse, la prévalence était plus faible (24,9%). La présence concomitante d'un TSHome et d'un cancer de la thyroïde est un sujet controversé. Dans la présente analyse, 9 des 91 patients ayant fait l'objet d'une description de cas étaient atteints d'un cancer de la thyroïde, alors que l'incidence dans la population générale est de 17,6 cas par 100.000 personnes par an (15). La prévalence plus élevée du cancer de la thyroïde chez les personnes souffrant d'un

Tableau 3:

Comparaison des caractéristiques des patients atteints d'un TSHome et d'une résistance aux hormones thyroïdiennes.

	TSHome	Résistance aux hormones thyroïdiennes
Anamnèse et tableau clinique		
Anamnèse familiale positive	Non	Oui
Déficit du champ visuel	30-40%	Aucune
Fibrillation auriculaire	Minorité (*)	Minorité (*)
Goitre	Majorité (70%)	Majorité (80%)
Épidémiologie		
Incidence	1-2/million	1/40.000
Sexe	H = F	H = F
Âge	40-50 ans en général	Principalement durant l'enfance
Biochimie		
TSH	↗	↗
Sous-unité alpha de la TSH	↗	=
Essais dynamiques		
Test de stimulation à la TRH	TSH = (85%)	TSH ↗ (**)
Test de freinage à la T3	TSH =	TSH ↘ (***)
Analyse génétique	Négative	Positive dans 85% des cas (****)
IRM de l'hypophyse	Macroadénome (80%)/microadénome	Un microadénome est possible
Traitement	Chirurgie	Lévothyroxine si nécessaire

* Moins par rapport à l'hyperthyroïdie primaire; ** Après 20 minutes, la TSH monte à 5-30mU/L; *** TSH < 1mU/L; **** Mutation du gène du THR bêta

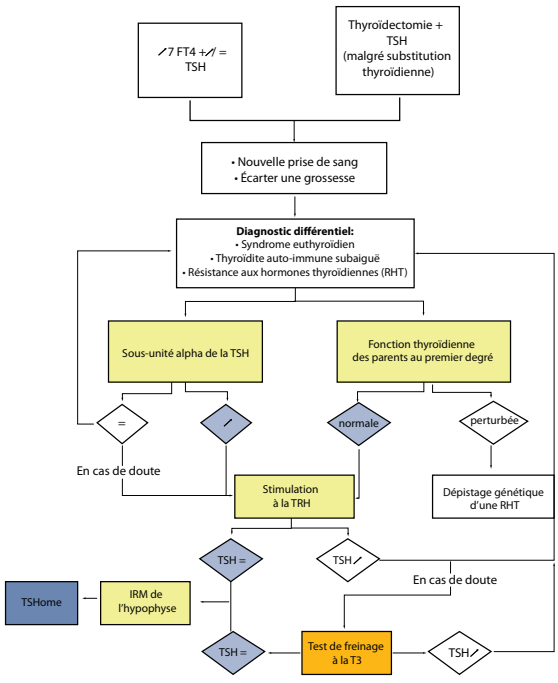
TSHome peut s'expliquer par la réalisation plus fréquente d'une échographie du cou dans cette population.

Diagnostic

La **figure 2** montre un **organigramme** qui peut être utilisé pour poser le **diagnostic**. Un TSHome doit être suspecté si la TSH est élevée ou non freinée malgré une élévation de la FT4. La première étape du diagnostic consiste à **répéter les tests thyroïdiens**, si possible dans un autre laboratoire, afin d'exclure toute interférence et tout trouble transitoire de la fonction thyroïdienne (2). Un TSHome doit également être suspecté lorsqu'après avoir été traité par iode radioactif ou thyroïdectomie totale, un patient se trouve dans un état où la TSH ne se normalise pas malgré une augmentation de la substitution thyroïdienne (4). Quatre cas de diagnostic concomitant de TSHome et de maladie de Graves ont été décrits dans la littérature (5-8). Si la prise de sang de

Figure 2:

Diagnostic et diagnostic différentiel d'un TSHome.



contrôle confirme une hyperthyroïdie centrale, l'étape suivante consiste à réaliser un **dosage de la sous-unité alpha de la TSH**, laquelle est anormalement élevée dans 70% des TSHomes (1). Si la valeur de cette sous-unité est normale, le diagnostic d'un TSHome est moins probable. La détermination du rapport entre la sous-unité alpha de la TSH et la TSH n'est plus recommandée en raison de l'interférence de la LH et de la FSH, qui entraîne un rapport plus élevé chez les femmes que chez les hommes (4).

Il est **impossible de distinguer les résultats aux tests de la fonction thyroïdienne des patients atteints d'un TSHome de ceux des patients présentant une résistance aux hormones thyroïdiennes**. La RHT découle d'une mutation génétique autosomique dominante du récepteur des hormones thyroïdiennes (THR pour *thyroid hormone receptor*), qui provoque une diminution de la sensibilité du tissu cible aux hormones thyroïdiennes (3). En raison du mode de transmission autosomique dominant, l'existence de parents au premier degré présentant les mêmes résultats anormaux au test de la fonction thyroïdienne constitue un premier indice. 85% de ces patients sont porteurs d'une mutation du gène du THR bêta (3). Le **tableau 3** inclut une comparaison entre le TSHome et la RHT.

Les **tests dynamiques** constituent l'étape suivante du processus diagnostique. Il existe deux tests: le test de stimulation à l'hormone thyréotrope (TRH) et le test de freinage à la liothyronine (T3). La TSH augmente après l'administration intraveineuse de 200µg de TRH, mais pas dans 85% des TSHomes (3). Lors du test de freinage à la T3, 80 à 100µg de T3 sont administrés par voie orale tous les jours pendant 1 semaine. Cela a pour effet de freiner la TSH, ce qui n'est pas le cas dans tous les TSHomes. Le test de freinage à la T3 est plus sensible et plus spécifique que le test de stimulation à la TRH, mais il est contre-indiqué dans la population gériatrique et en cas d'antécédents cardiaques en raison du risque de tachycardie et d'insuffisance cardiaque (1, 4). Le test de freinage à la T3 n'est donc recommandé qu'en cas d'incertitudes par rapport au diagnostic.

Une **IRM de l'hypophyse** n'est réalisée qu'après un test dynamique suggérant la présence d'un TSHome. La majorité des TSHomes sont des macroadénomes, comme 76,9% des TSHomes inclus dans la présente analyse (3, 4). La découverte d'un microadénome en cas d'hyperthyroïdie n'est pas spécifique d'un TSHome, dans la mesure où un incidentalome est décelé chez 10% de la population normale (3). En revanche, la découverte d'un macroadénome en cas d'hyperthyroïdie avec élévation de la sous-unité alpha de la TSH doit amener à envisager la possibilité d'un TSHome. Cinq cas de TSHomes ayant une localisation ectopique ont été décrits à ce jour (16-20).

Le diagnostic d'adénome hypophysaire thyréotrope s'apparente à un défi!

Traitement

Les directives actuelles relatives au traitement ont été établies en 2013 par l'ETA (*European Thyroid Association*) et mises à jour en 2019 (1, 3). Ces directives reposent sur des séries de patients et sur l'expérience clinique. **Le traitement privilégié est la résection trans-sphénoïdale de l'adénome**, une intervention qui a été pratiquée pour 89% des TSHomes inclus dans la présente analyse. Dans 80% des cas, la chirurgie permet de rétablir la fonction thyroïdienne (3). Par rapport aux autres adénomes hypophysaires, les TSHomes sont plus invasifs, avec le développement d'une fibrose à l'intérieur et autour de la tumeur, ce qui aboutit à un résultat chirurgical défavorable (2, 4). La présente analyse a également mis en évidence une corrélation entre la présence d'un résidu tumoral et la taille de l'adénome.

Les **ASS** exercent un effet inhibiteur sur la production de TSH, d'ACTH et de GH. La plupart des cellules thyréotropes de l'adénohypophyse expriment de manière variable des récepteurs de la somatostatine (SSTR), principalement SSTR 2 et SSTR 5 (4). En cas de résidu tumoral après la chirurgie, la thérapie postopératoire par ASS permet de normaliser la fonction thyroïdienne chez 90% des patients et de réduire de 30 à 50% le volume des adénomes au cours des 3 premiers mois de traitement. Les effets indésirables potentiels des ASS incluent l'hyperglycémie, la diarrhée et la cholécystolithiase, dont la prévalence est de 10 à 30%. En permettant de réduire le volume tumoral, l'administration préopératoire d'ASS pourrait avoir un effet bénéfique sur le résultat chirurgical, mais cela n'a pas été encore démontré (2, 21). Dans la présente analyse, le traitement préopératoire par ASS a abouti à la disparition de la corrélation entre la taille de l'adénome et la présence d'un résidu tumoral. Le traitement préopératoire d'un TSHome par ASS permettrait également d'éviter une crise thyréotoxique, mais cela reste à prouver. L'administration préopératoire d'ASS n'entraîne pas systématiquement une euthyroïdie (22). En outre, la prévalence d'une crise thyréotoxique consécutive à un TSHome est très faible, seuls 2 cas ayant été publiés à ce jour (23, 24). Un dernier développement récent consiste en l'administration d'ASS en monothérapie en guise de traitement de première intention dans le but de réduire le risque d'hypopituitarisme (21). Le risque d'hypopituitarisme postopératoire était de 16% chez 131 patients suivis pendant une période de 4 mois à 15 ans (25-28). Dans cette analyse, 8 des 91 patients ayant fait l'objet d'une présentation de cas ont été traités par ASS en monothérapie. Au cours d'une période de suivi médiane de 12 mois, 7 de ces 8 patients ont vu leur fonction thyroïdienne se normaliser. Des études sont nécessaires pour évaluer le rôle des ASS dans le traitement de première intention et déterminer la durée d'administration.

Avant l'introduction des ASS, la **radiothérapie hypophysaire** était le traitement de deuxième intention (2). Compte tenu du risque de panhypopituitarisme, la radiothérapie n'est plus que rarement utilisée aujourd'hui. Dans la présente analyse, 15,1% des cas ont reçu une radiothérapie. La **thyroïdectomie totale** n'est indiquée qu'en cas d'échec chirurgical et d'hyperthyroïdie potentiellement mortelle, ce qui est rare pour les TSHomes (3). Dans cette analyse, un cas a subi une thyroïdectomie totale, car il refusait la résection de l'adénome (29).

Suivi

Les niveaux de TSH sont extrêmement faibles et non mesurables au cours des deux premières semaines suivant l'intervention chirurgicale, et se normalisent au bout de quelques mois. Durant cette période, une substitution thyroïdienne est indiquée. Une TSH non mesurable durant la première semaine suivant l'opération est un signe de résection complète de l'adénome (1). Dans de rares cas, la TSH reste à des niveaux non mesurables (2). Il n'existe pour l'instant aucune définition de la rémission. **Le test le plus sensible et le plus spécifique pour confirmer une résection complète est le test de freinage à la T3** (1). Dans les séries de patients de Kirkman *et al.* et de Varsseveld *et al.*, une récidive a été rapportée pour 30% des TSHomes réséqués au cours d'une période de suivi médiane de 7 ans (30, 31). Les récidives surviennent rarement au cours de la première année suivant l'intervention chirurgicale (1). Dans la présente analyse, 5 des 80 patients ayant fait l'objet d'une présentation de cas qui ont été opérés ont été victimes d'une récidive, mais 36 TSHomes n'ont pas été suivis. Les directives actuelles recommandent de contrôler la fonction thyroïdienne tous les quatre mois au cours de la première année suivant l'intervention, et tous les ans par la suite. Il est recommandé de procéder à une IRM de l'hypophyse tous les 2 à 3 ans, ou plus tôt en cas de valeurs thyroïdiennes anormales (1, 3).

Conclusion

Les TSHomes sont une cause rare d'hyperthyroïdie. La présente analyse de 535 cas adultes a mis en évidence une prévalence identique chez les hommes et les femmes, ainsi qu'un âge moyen compris entre 40 et 50 ans au moment de la pose du diagnostic. Les trois quarts présentaient des signes d'hyperthyroïdie, la moitié un goitre, et un quart un déficit du champ visuel. La fréquence des arythmies était inférieure à celle décrite en cas d'hyperthyroïdie primaire. La plupart des TSHomes étaient des macroadénomes. La plurihormonalité était plus fréquente dans le cas des macroadénomes. Seul un quart des adénomes plurihormonaux entraînent une surproduction hormonale, principalement de GH et de prolactine. Le diagnostic constitue un défi, et une erreur de diagnostic ainsi qu'un traitement inapproprié ont été observés dans 11% des cas. Le diagnostic est posé sur la base de tests dynamiques suivis d'une IRM de l'hypophyse. Le traitement de première intention est la résection trans-sphénoïdale avec ou sans thérapie adjuvante par ASS. Le rôle des ASS en monothérapie doit encore être évalué de manière plus approfondie.

Références

1. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013;2(2):76-82.
2. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. Endocrine. 2016;52(3):427-40.
3. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. J Endocrinol Invest. 2019;42(12):1401-6.
4. Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. Eur J Endocrinol. 2017;177(4):R183-R97.
5. Arai N, Inaba M, Ichijyo T, Kagami H, Mine Y. Thyrotropin-producing pituitary adenoma simultaneously existing with Graves' disease: a case report. J Med Case Rep. 2017;11(1):9.
6. Fu J, Wu A, Wang X, Guan H. Concurrent Graves' Disease and TSH Secreting Pituitary Adenoma Presenting Suppressed Thyrotropin Levels: A Case Report and Review of the Literature. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:523.
7. Kamoun M, d'Herbomez M, Lemaire C, Fayard A, Desailloud R, Huglo D, et al. Coexistence of thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma and graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2014;3(1):60-4.
8. Li J, Tan H, Huang J, Luo D, Tang Y, Yu R, et al. Case report of recurrent atrial fibrillation induced by thyrotropin-secreting pituitary adenoma with Graves' disease. Medicine (Baltimore). 2018;97(24):e11047.
9. Gasparoni P, Rubello D, Persani L, Beck-Peccoz P. Unusual association between a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 1998;8(2):181-3.
10. Inoue H, Shinojima N, Ueda R, Yamamoto K, Ishii N, Igata M, et al. A Rare Case of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma Coexisting with Papillary Thyroid Carcinoma Presenting with Visual Disturbance without Hyperthyroidism. World Neurosurg. 2018;119:394-9.
11. Kiatpanabhikul P, Shuangshoti S, Chantra K, Navicharern P, Kingpetch K, Houngngam N, et al. A case of coexistence of TSH/GH-secreting pituitary tumor and papillary thyroid carcinoma: Challenges in pathogenesis and management. J Clin Neurosci. 2017;41:78-80.
12. Kishida M, Otsuka F, Kataoka H, Yokota K, Oishi T, Yamauchi T, et al. Hyperthyroidism in a patient with TSH-producing pituitary adenoma coexisting with thyroid papillary adenocarcinoma. Endocr J. 2000;47(6):731-8.
13. Poggi M, Monti S, Pascucci C, Toscano V. A rare case of follicular thyroid carcinoma in a patient with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. Am J Med Sci. 2009;337(6):462-5.
14. Unluturk U, Sriphrapradang C, Erdogan MF, Emral R, Guldiken S, Refetoff S, et al. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2210-7.
15. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. Cureus. 2019;11(2):e4127.
16. Cooper DS, Wenig BM. Hyperthyroidism caused by an ectopic TSH-secreting pituitary tumor. Thyroid. 1996;6(4):337-43.
17. Foppiani L, Del Monte P, Ruelle A, Bandelloni R, Quilici P, Bernasconi D. TSH-secreting adenomas: rare pituitary tumors with multifaceted clinical and biological features. J Endocrinol Invest. 2007;30(7):603-9.
18. Koriyama N, Nakazaki M, Hashiguchi H, Aso K, Ikeda Y, Kimura T, et al. Thyrotropin-producing pituitary adenoma associated with Graves' disease. Eur J Endocrinol. 2004;151(5):587-94.
19. Nagai K, Sakata S, Wu CC, Wada H, Yokoyama K, Takada M, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a case report. Endocrinol Jpn. 1992;39(4):413-9.
20. Usui T, Izawa S, Sano T, Tagami T, Nagata D, Shimatsu A, et al. Clinical and molecular features of a TSH-secreting pituitary microadenoma. Pituitary. 2005;8(2):127-34.
21. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, Berhouma M, Pitteloud N, Lamine F, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. Pituitary. 2019;22(1):79-88.
22. Macchia E, Gasperi M, Lombardi M, Morselli L, Pinchera A, Acerbi G, et al. Clinical aspects and therapeutic outcome in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single center experience. J Endocrinol Invest. 2009;32(9):773-9.
23. Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, et al. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. Endocr J. 2014;61(11):1131-6.
24. Page KA, Roehmholdt BF, Jablonski M, Mayerson AB. Development of thyroid storm after surgical resection of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma. Endocr Pract. 2008;14(6):732-7.
25. Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, Cuny T, Anania P, Di Somma C, et al. Clinical outcome and evidence of high rate post-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy? Pituitary. 2015;18(5):583-91.
26. Rotermund R, Riedel N, Burkhardt T, Matschke J, Schmidt NO, Aberle J, et al. Surgical treatment and outcome of TSH-producing pituitary adenomas. Acta Neurochir (Wien). 2017;159(7):1219-26.
27. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma. J Neurosurg. 2000;93(2):194-200.
28. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. J Neurosurg. 2014;121(6):1462-73.
29. Daousi C, Foy PM, MacFarlane IA. Ablative thyroid treatment for thyrotoxicosis due to thyrotropin-producing pituitary tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(1):93-5.
30. Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S, Khan AA, Powell M, Baldeweg SE. Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. World Neurosurg. 2014;82(6):1224-31.
31. van Varsseveld NC, Bisschop PH, Biermasz NR, Pereira AM, Fliers E, Drent ML. A long-term follow-up study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(3):395-402.

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalant à 55 microgrammes d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalant à 62,5 microgrammes d'umeclidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénatate). Excipient à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydraté). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie *Adultes* La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. *Populations spécifiques* Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). *Population pédiatrique* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. Mode d'administration Voie inhalée exclusivement. **Instructions pour l'utilisation du dispositif :** Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). a) **Préparation de la dose à inhaler** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. b) **Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. • Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). • Retirer l'inhalateur de la bouche. • Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Asthme Trelegy Ellipta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours). Aggravation de la BPCO Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO devront être réévalués. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. Bronchospasme paradoxal L'administration de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol peut entrainer un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et, un traitement alternatif doit être envisagé si besoin. Effets cardiovasculaires Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'umeclidinium ou de médicaments sympathomimétiques tel que le vilanterol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital. Insuffisance hépatique La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'éventuels effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée. Effets systémiques liés à la corticothérapie Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale. Troubles visuels Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. Pathologies associées Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyréotoxicose, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta$_2$-adrénergiques. Trelegy Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. Activité anticholinergique Trelegy Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent. Pneumonie chez les patients présentant une BPCO Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie. Hypokaliémie Chez certains patients, les agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entrainer une hypokaliémie significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sérique de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de type hypokaliémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie. Hyperglycémie Chez certains patients, les agonistes bêta$_2$-adrénergiques peuvent entrainer une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. A l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques. Excipients Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III. La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CTT116853, FULFIL). La seconde étude comprenait des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (92/22 microgrammes) plus umeclidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTT116855, IMPACT). Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Pneumonie, Infection des voies respiratoires supérieures, Bronchite, Pharyngite, Rhinite, Sinusite, Syndrome grippal, Rhinopharyngite, Candidose buccale et pharyngée. Infection des voies urinaires : Fréquent, Infection virale des voies respiratoires : Peu fréquent • **Troubles du système nerveux :** Céphalée : Fréquent • **Troubles oculaires :** Vision floue (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi) : Indéterminée • **Troubles cardiaques :** Tachyarythmie supraventriculaire, Tachycardie, Fibrillation auriculaire : Peu fréquent • **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Toux, Douleur oropharyngée : Fréquent, Dysphonie : Peu fréquent • **Troubles gastro-intestinaux :** Constipation : Fréquent, Sécheresse buccale : Peu fréquent • **Troubles musculo-squelettiques et systémiques :** Arthralgie, Douleur dorsale : Fréquent, Fractures : Peu fréquent Description des effets indésirables sélectionnés Pneumonie Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs 45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit <1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez <1 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association umeclidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umeclidinium/vilanterol. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr, ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments , Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 11/2019 (v04) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **Abréviations : BPCO**: bronchopneumopathie chronique obstructive; **BIM**: bénéficiaire d'intervention majorée; **ICS**: corticostéroïde inhalé; **FF**: furoate de fluticasone; **LABA**:bêta-2 agoniste de longue durée d'action; **LAMA**: anticholinergique de longue durée d'action; **UMEC**: umeclidinium; **VEMS**: volume expiratoire maximale par seconde; **VI**: vilantérol. **Références :** 1. Trelegy Ellipta SmPC 2. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:438-446. 3. Lipson DA et al. N Engl J Med 2018;378:1671-1680.

PM-BE-FVU-ADVT-210002 - Janvier 2021 - E.R: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre - Belgique

	TRELEGY Ellipta	Prix public (TVA incl.)	Ticket modérateur BIM	Ticket modérateur Actif
92/55/22 mcg **1 x 30 doses**		62,02 €	8,00 €	12,10 €
92/55/22 mcg **3 x 30 doses**		162,21 €	8,00 €	12,10 €

Trelegy Ellipta, la trithérapie dans la BPCO

Pour vos patients sous ICS/LABA ou LABA/LAMA qui présentent :

- un **risque d'exacerbation**
- des signes de **dyspnée**

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

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

TRELEGY ELLIPTA
furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol

INNOVIVA

gsk

Mésothéliome pleural: actualités sur une tumeur rare

Thierry Berghmans, Mariana Brandão
Clinique d'Oncologie Thoracique, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

Thierry Berghmans

Le mésothéliome pleural est une affection cancéreuse rare, favorisée par l'exposition à l'amiante et touchant principalement les hommes à un âge avancé. Le diagnostic pathologique reste complexe mais des avancées en biologie moléculaire peuvent désormais aider le pathologiste dans la détermination de l'origine primitive de la tumeur pleurale. La chirurgie reste réservée à un nombre limité et très sélectionné de patients, à effectuer dans des centres experts. Les nouvelles combinaisons d'immunothérapie offrent un nouvel espoir à ces patients dont le pronostic est souvent sombre. Afin d'aider au mieux nos patients et faire progresser la recherche, l'inclusion dans les essais cliniques quand elle est possible est vivement recommandée.

V3015F

Tableau 1:

Mésothéliome: données belges (1).

Nombre de nouveaux diagnostics						
	2010	2012	2014	2016	2018	2019
Hommes	204	235	244	219	230	235
Femmes	52	44	49	54	62	53
Survie à 5 ans, 2015-2019						
		IC 95%				
Hommes	9,2%	6,9-11,9				
Femmes	18,1%	12,9-24,1				

IC: intervalle de confiance

Introduction

Le mésothéliome est une maladie néoplasique touchant les séreuses (plèvre, péritoine, péricarde, vaginale testiculaire). Sa localisation préférentielle est la plèvre, l'atteinte péritonéale étant plus rare tandis que les autres localisations sont exceptionnelles. Le mésothéliome pleural (MPM) est une affection maligne affectant de manière privilégiée le sexe masculin et la personne âgée (1). Cette spécificité est à mettre en relation avec l'amiante, principal facteur de risque, essentiellement utilisé dans des métiers à connotation masculine. De plus, le temps de latence entre exposition et développement du MPM varie entre 20 et 60 ans, ce qui explique le diagnostic à un âge avancé. D'autres facteurs de risque sont décrits comme l'exposition environnementale à des particules minérales telles l'érionite, avec une incidence particulière dans certaines régions du monde (Turquie, Mexique), des facteurs génétiques comme une mutation dans la lignée germinale de *BRCA1-associated protein* (BAP)-1 ou les radiations ionisantes (2).

Le MPM est un **cancer rare** dont l'incidence diminue drastiquement dans les pays industrialisés depuis le bannissement de l'amiante tant aux États-Unis qu'en Europe (3). En Belgique, on note une relative stabilité des chiffres sur les dix dernières années (1), tant en termes d'incidence que de survie à 5 ans. Au vu des chiffres rapportés dans le **tableau 1**, on peut constater le **pronostic péjoratif** de cette maladie. **Il n'existe actuellement aucun marqueur permettant un diagnostic précoce ni de recommandations en termes de dépistage des personnes ou travailleurs exposés à l'amiante**.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de ce cancer rare a fait récemment l'objet d'une mise à jour des recommandations européennes de pratique clinique (2). Cet article a pour but d'en résumer les principaux éléments et d'y adjoindre des résultats récents impactant sur la prise en charge thérapeutique.

Poser le diagnostic

Poser le diagnostic de MPM, qu'un traitement soit ou non envisagé, peut avoir un retentissement important pour le patient qui peut envisager une **reconnaissance en maladies professionnelles** par FEDRIS (Agence fédérale des risques professionnels) pour les salariés ayant travaillé en Belgique ou par le Fonds Amiante. Les **signes cliniques** du MPM sont **peu spécifiques**. Les deux principaux symptômes sont la dyspnée secondaire à un épanchement liquidien ou à un phénomène restrictif pleural, et la douleur liée à l'infiltration pleuro-pariétale. **L'imagerie n'est pas non plus pathognomonique. Le diagnostic de certitude doit être posé sur base d'une biopsie large**, souvent obtenue lors d'une pleuroscopie. Le diagnostic pathologique reste complexe et nécessite d'utiliser des **marqueurs immunohistochimiques «négatifs»** (TTF1, CEA) afin d'exclure une origine métastatique à la carcinomatose pleurale, sans que nous ne disposions actuellement de biomarqueurs spécifiques. Certaines altérations moléculaires peuvent être d'utilité comme la perte de Nf2 (neurofibromatosis 2), la délétion du gène *CDKN2A* (p16, évaluable par FISH) et la perte de *BAP-1*, un gène suppresseur de tumeur. Ce diagnostic doit être posé par un pathologiste expérimenté et fait régulièrement l'objet d'un avis auprès d'un groupe spécialisé, la commission mésothéliome regroupant 9 anatomopathologistes experts en Belgique, ou MESOPATH en France.

Sur base des recommandations des experts européens (2), le **bilan diagnostique** devrait être **adapté au projet thérapeutique** (**Tableau 2**). Globalement, l'importance des examens sera fonction de l'intensité du traitement. Tous les patients devraient bénéficier d'un CT scanner thoraco-abdominal, les examens ultérieurs étant réservés aux situations plus rares dans lesquelles une intervention chirurgicale est envisagée.

Place résiduelle de la chirurgie

Le traitement du MPM a considérablement évolué durant les deux dernières décennies. En dehors de l'obtention de biopsies à visée diagnostique, la place de la chirurgie s'est considérablement réduite. Le contrôle de l'effusion pleurale est primordial pour ces patients afin de leur assurer la meilleure qualité de vie possible. Dans cette indication, il est recommandé un talcage par voie thoracoscopique, la pleurectomie partielle restant réservée aux situations d'échec chez des patients aptes à tolérer une vidéothoracoscopie (2, 4). La pleuropneumonectomie extrapleurale n'est plus proposée qu'à des cas exceptionnels et dans des centres experts, dans une approche multimodale incluant un traitement systémique (5). Enfin, le rôle de la pleurectomie/décortication reste à valider et fait actuellement le sujet

Tableau 2:

Bilan d'extension du mésothéliome pleural selon l'intensité envisagée du traitement [selon (2)].

Première approche	Stadification «basique» chez tout patient proposé pour un traitement systémique	Stadification pour les patients éligibles à un acte chirurgical	Stadification complémentaire pour les patients potentiellement résécables avant une chirurgie radicale
RX thorax	CT scanner thoracoabdominal	18^{F}-FDG-TEP-CT EBUS/EUS	IRM thoraco-abdominale (+ cérébrale en cas de symptômes) Laparoscopie et exploration pleurale contralatérale Médiastinoscopie

18^{F}-FDG-TEP-CT: tomographie par émission de positrons au fluoro-deoxyglucose; EBUS: *endobronchial ultrasound*; EUS: *endooesophageal ultrasound*

d'une étude randomisée (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02040272).

Plus de place pour la radiothérapie prophylactique

De même, la place de la radiothérapie en dehors des indications palliatives est également réduite. Suite aux premiers résultats publiés par Boutin et al. en 1995 (6), l'irradiation prophylactique des orifices de drains/ponctions est devenue un standard thérapeutique. Depuis lors, trois études négatives ont été publiées, dont la dernière en 2019, incluant près de 400 patients (7). En 2021, il n'est plus recommandé de proposer systématiquement une radiothérapie prophylactique chez ces patients.

Le traitement systémique est le standard

Un traitement systémique est le standard thérapeutique de première ligne pour les patients atteints de MPM. Les deux premières études randomisées évaluant l'adjonction d'un **antifolate** (pémétrexed ou raltitrexed) au cisplatine versus une monothérapie par cisplatine ont démontré un accroissement significatif du taux de réponse (41,7% vs 16,7% et 23,6% vs 13,6%), de la survie sans progression (médiane 5,7 vs 3,9 mois et 5,3 vs 4 mois) mais surtout de la survie globale (médiane 12,1 vs 9,3 mois et 11,4 vs 8,8 mois) (8,9). En Belgique, l'administration de pémétrexed en combinaison avec le cisplatine est réservée aux patients porteurs d'un MPM à prédominance épithéloïde et en bon état général (indice de performance 0-1 selon l'échelle ECOG). De nombreux essais de phase II, randomisés ou non, n'ont globalement pas permis de mettre en évidence de nouvelles combinaisons intéressantes de chimiothérapie ou de thérapies ciblées (2) jusqu'à l'arrivée du **bévacizumab**, un médicament anti-angiogénique. **Le triplet cisplatine-pémétrexed-bévacizumab a démontré par rapport au doublet de référence, une amélioration significative en termes de survie sans progression** (médiane 9,2 vs 7,3 mois) et de survie globale (médiane 18,8 vs 16,1 mois) (10). Cet effet positif des anti-angiogéniques n'est cependant pas retrouvé dans

Tableau 3:

Résumé des traitements récents de première ligne dans le mésothéliome pleural malin.

Étude	Schéma	Phase	N patients	ORR	SSP	SM
Vogelzang (8)	CDDP-PEM	3	456	41,3%	5,7 mois	12,1 mois
MAPS (10)	CDDP-PEM-Bevacizumab	3	448	-	9,2 mois	18,8 mois
LUME-Meso (11)	CDDP-PEM-nintédanib	3	458	45%	6,8 mois	14,4 mois
SWOG S0905 (12)	CDDP-PEM-cediranib	2R	92	50%	7,2 mois	10 mois
CheckMate 743 (16)	Nivolumab-ipilimumab	3	605	40%	6,8 mois	18,1 mois

CDDP: cisplatine; PEM: pémétrexed; ORR: taux de réponse; SSP: survie sans progression; SM: survie médiane; R: randomisé

d'autres études testant d'autres molécules comme le nintédanib (11) ou le cédiranib (12). **Seul le ramucirumab, en combinaison avec la gemcitabine, semble montrer une efficacité relative en traitement de rattrapage** (13). Jusqu'au début 2021, la référence en première intention restait une combinaison de cisplatine et d'un antifolate, éventuellement associée au bévacizumab, pour autant que la molécule soit accessible (pas de remboursement dans cette indication en Belgique) et en tenant compte des effets secondaires potentiels surajoutés (hypertension artérielle, protéinurie ...).

Les espoirs de l'immunothérapie

L'immunothérapie avec les anti-PD-1/PD-L1 (*Programmed cell Death protein 1/ Programmed death-ligand 1*), éventuellement en combinaison avec un anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*) s'est avérée un traitement très efficace dans les cancers pulmonaires. Les premiers essais dans le mésothéliome se sont avérés décevants (14,15). Plus récemment, la **combinaison de nivolumab** (anti-PD-1) **et d'ipilimumab** (anti-CTLA-4) a été comparée au standard platine (cis ou carboplatine) plus pémétrexed chez des patients naïfs de tout traitement (16). **Une amélioration significative de la survie a été observée** (médiane 18,1 vs 14,1 mois). **Cet effet est essentiellement trouvé dans le groupe des MPM non épithéloïdes** (survie médiane 18,1 vs 8,8 mois) **connu pour une moindre sensibilité à la chimiothérapie tandis qu'aucune différence significative n'est objectivée pour les MPM épithéloïdes**. La combinaison est maintenant accessible en Belgique, le remboursement du nivolumab étant effectif tandis que l'ipilimumab doit être obtenu dans le cadre d'un usage compassionnel. Même si globalement les immunothérapies semblent bien tolérées en monothérapie (anti-PD-1/PD-L1), il faut cependant tenir compte de **toxicités** potentiellement sévères dont la survenue est plus fréquente en cas de combinaisons.

En conclusion

Le mésothéliome pleural est une affection cancéreuse rare, favorisée par l'exposition à l'amiante et touchant principalement les hommes à un âge avancé. Le diagnostic pathologique reste complexe, mais des avancées en biologie moléculaire peuvent désormais aider le pathologiste dans la détermination de l'origine primitive de la tumeur pleurale. La chirurgie reste réservée à un nombre limité et très sélectionné de patients, à effectuer dans des centres experts. Au-delà de la chimiothérapie, les nouvelles combinaisons d'immunothérapie offrent un nouvel espoir à ces patients dont le pronostic est souvent sombre. Afin d'aider au mieux nos patients et faire progresser la recherche, l'inclusion dans les essais cliniques quand elle est possible est vivement recommandée.

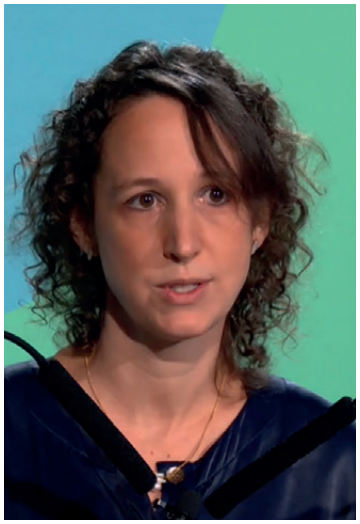
Références

1. Cancer Fact Sheet Mesothelioma. Belgium 2019 [Internet]. Available from: https://kankerregister.org/media/docs/CancerFactSheets/2019/Cancer_Fact_Sheet_Mesothelioma_2019.pdf
2. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2020;55: 1900953.
3. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. Transl Lung Cancer Res 2020;9 (Suppl 1): S28-38.
4. Rintoul RC, Ritchie A, Edwards J, Waller DA, Coonar A, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2014;384: 1118-27.
5. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss J, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet. Oncol 2011;12: 763-72.
6. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. Chest 1995;108:754–8.
7. Bayman NA, Appel W, Ashcroft L, Baldwin DR, Bates A, Darlison L, et al. Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 2019;37: 1200-8.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636–44.
9. vanMeerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, VanKlaveren RJ, VanMarck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol 2005;23:6881–9.
10. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016;387: 1405-14.
11. Scagliotti G, Gaafar R, Nowak A, Nakano T, VanMeerbeeck J, Popat S, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naive patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019;7: 569-80.
12. Tsao AS, Miao J, Wistuba I, Vogelzang N, Heymach JV, Fossella F, et al. Phase II Trial of Cediranib in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (SWOG S0905). J Clin Oncol 2019;37: 2537-47.
13. Pinto C, Zucali PA, Pagano M, Grosso F, Pasello G, Garassino MC, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22: 1438-47.
14. Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Perez S, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Oncol 2017;18: 1261-73.
15. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann Oncol 2020;31: 1734-45.
16. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021;397:375–86.

COMMUNIQUÉ DE INSMED

NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIAL INFECTIONS: STATE OF THE ART.
MEET THE SPONSOR (INSMED) SESSION AT THE BELGIAN PNEUMOLOGY DAYS 2021

LE POINT SUR LES MALADIES PULMONAIRES LIÉES AUX MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES (NTM-PD)



Eva Van Braeckel

Les infections respiratoires font partie du quotidien du pneumologue. Cependant, au-delà des infections communautaires, des infections des patients immunodéprimés, des infections des pathologies respiratoires chroniques et des infections à mycobactéries, existent des mycobactéries non tuberculeuses (NTM) qui sont particulièrement déroutantes. Bactéries non pathogènes strictes de l'homme, et dont le réservoir est l'environnement, elles ne sont généralement pas responsables d'infection, mais peuvent le devenir dans des conditions particulières chez certains patients avec facteurs de risques. Comme l'isolement d'une mycobactérie dans un prélèvement respiratoire n'est pas synonyme d'infection, la prise en charge d'un patient avec prélèvement positif est particulièrement complexe.
Le point avec le Pr Eva Van Braeckel (UGent/UZ Gent).

Des mycobactéries atypiques ont été identifiées dans le monde animal et l'environnement dès la fin du XIX^{e} siècle (1). Elles n'ont cependant été reconnues qu'en 1950 comme cause directe de certaines infections tandis que des recommandations de prise en charge (émises par l'ATS/IDSA) n'ont été émises qu'en 2007 (2). Ces NTM, dont 172 espèces ont été identifiées à ce jour, avec des virulences très variables, sont toutes les mycobactéries autres que le bacille de Koch et *Mycobacterium leprae* (3). Essentiellement environnementales, elles sont considérées comme des pathogènes opportunistes (4), généralement non transmissibles d'homme à homme et peu sensibles aux antibiotiques (3). «*Par ailleurs, si elles ne sont pas faciles à distinguer à l'examen direct du M. tuberculosis dont elles diffèrent cependant en termes de pathogénicité, de mode de transmission et de taux d'infection, leur expression en culture permet de les distinguer selon deux catégories en fonction de leur vitesse de croissance, rapide ou lente et 3 modes de pathogénicité: saprophytes, opportunistes et vrais pathogènes* (5)», signale le Pr Van Braeckel.

UNE ÉPIDÉMIOLOGIE TRÈS VARIABLE

La transmission des NTM se fait par inhalation d'aérosols d'eau ou de poussière contaminée et leur microaspiration depuis l'oropharynx vers les poumons, ou en cas de reflux gastro-œsophagien par aspiration des NTM qui survivent dans l'estomac (2). Les NTM peuvent aussi pénétrer les voies lymphatiques au niveau de la muqueuse oropharyngée, tandis que des infections cutanées ou des tissus mous sont possibles par inoculation directe (2). La contamination d'homme à homme est très rare, mais a été décrite chez des patients souffrant de mucoviscidose (3).
La prévalence des germes est très variable selon les régions, marquée cependant par une prédominance de *Mycobacterium avium complex* (MAC), *M. gordonae* et *M. xenopi* (6), des espèces qui prédominent en Belgique en plus de *M. intracellulare complex* (7).
Cette épidémiologie est appelée à évoluer du fait de l'évolution des techniques de détection, de la grande variabilité de l'exposition au risque environnemental, du vieillissement de la population et de ses comorbidités, de l'augmentation de prescription des immunosuppresseurs, de la perte de l'immunité aux mycobactéries et de la difficulté de diagnostiquer une infection par NTM (colonisation ou infection? Diagnostic différentiel avec la tuberculose ou un cancer parfois difficile)… Ces difficultés ont conduit les experts à analyser la relevance clinique des isolats (8), y compris dans notre pays où elle a été effectuée selon l'image radiologique (9).

VC918F

DES PRÉSENTATIONS CLINIQUES ATYPIQUES

Plusieurs présentations cliniques ont été décrites, les plus fréquentes étant pulmonaires (NTM-PD: *NTM pulmonary disease*), généralement chez des patients avec une prédisposition pulmonaire ou génétique (2). On rencontre également des manifestations lymphatiques, typiquement chez l'enfant (10) avec atteinte des ganglions cervicaux, des manifestations cutanées ou au niveau des tissus mous (contact avec de l'eau ou des poissons infectés, ou suite à un traumatisme ou sur une cicatrice chirurgicale) (2), et des manifestations disséminées (en cas d'immunosuppression) (2), très variables selon les individus (1, 11).

Sur le plan pulmonaire, les symptômes classiques sont peu spécifiques: toux, fatigue, fièvre, sudations nocturnes, perte de poids, dyspnée, hémoptysie, détérioration de la maladie pulmonaire sous-jacente… Quant aux manifestations radiologiques, elles sont également variables: arbre en bouton, bronchectasies, cavités, nodules, aspect de consolidation… Cependant, les deux formes les plus fréquentes, souvent liées au MAC chez nous, sont la forme nodulaire/bronchectasique du syndrome de Lady Windermere que l'on rencontre surtout chez les femmes minces postménopausées (2), et la forme fibrocavitaire que l'on retrouve chez les hommes d'âge moyen avec maladie respiratoire sous-jacente (BPCO, fibrose, silicose) (1).

Parmi les facteurs de risque de ces NTM-PD, le Pr Van Braeckel relève l'association avec des maladies multisystémiques et prédisposition génétique (STAT1, mutation CFTR, RSPH1…) (12), des facteurs iatrogènes (immunosuppresseurs, transplantations, hémopathies malignes), et des facteurs pulmonaires (pneumoconiose, protéinose alvéolaire, silicose, BPCO, bronchectasies, mucoviscidose, tuberculose) (13). Pour la forme fibrocavitaire, on retiendra aussi le tabagisme, l'alcoolisme (2) et les maladies pulmonaires sous-jacentes (1).

L'ATS/IDSA a établi des critères diagnostiques pour les NTM-PD. Ils sont radiologiques et microbiologiques au départ de prélèvements séparés ou obtenus par lavage bronchoalvéolaire ou biopsie (2, 15).

UN TRAITEMENT QUI NÉCESSITE UNE BONNE EXPERTISE

Le traitement des NTM-PD n'est pas simple car il n'est pas facile de déterminer s'il faut traiter ou pas, mais aussi parce que la maladie est souvent diagnostiquée tardivement, et demande de combiner plusieurs médicaments durant 1-2 ans avec un risque d'antibiorésistance lorsque les guidelines ne sont pas suivies correctement. De plus, la maladie est souvent réfractaire. Tous ces facteurs exigent une approche multidisciplinaire (14, 15). Dans ce cadre, il est important de suivre les directives proposées par la BTS (14) ou l'ATS/ERS/ESCMID/IDSA (15), toutes deux disponibles en ligne. Ces directives demandent:

- d'optimiser le traitement des comorbidités ainsi que la physiothérapie et de peser le pour et le contre du poids des traitements par rapport à celui de la maladie;
- de proposer un traitement en cas d'examen direct positif avec présence de cavités ou de maladie étendue à la radiographie après appréciation de la pathogénicité du germe. Le traitement empirique ou par macrolide en monothérapie n'est pas recommandé, le traitement devant idéalement être réalisé dans un centre spécialisé;
- de suivre les toxicités, l'adhérence et les interactions possibles, tout en suivant les taux thérapeutiques des aminoglycosides et en effectuant des cultures régulières;
- de poursuivre le traitement 12 mois après la conversion des cultures (3 cultures négatives à 4 semaines d'intervalle).

Le traitement des MAC sera basé sur leur susceptibilité aux macrolides (et aux aminoglycosides), avec, en cas d'échec après 6 mois d'un traitement bien conduit, l'ajout d'ALIS (*Amikacin in Liposomal Inhalation Suspension*) plutôt que le passage à un autre traitement de référence (15). Outre une plus grande efficacité en termes de conversion à la culture que le traitement de référence, l'avantage de la forme ALIS qui délivre l'amikacine par nébulisation est d'en réduire la toxicité rénale et ORL (16).

Les recommandations abordent également le mode de prise en charge des *M. kansasii* et *M. xenopi*, deux germes fréquents, et *M. abscessus*, qui est surtout importante chez les patients atteints de mucoviscidose (5).

EN RÉSUMÉ

Isoler un NTM ne signifie pas nécessairement qu'il y ait infection. Par ailleurs, la présentation clinique et radiologique des NTM-PD n'est pas spécifique, surtout chez les patients qui présentent une maladie pulmonaire sous-jacente. Une culture de surveillance doit être effectuée chez les patients à risque (mucoviscidose, bronchectasies), surtout lorsqu'on démarre un traitement par macrolide à long terme. Le diagnostic dépend des résultats de la microbiologie en présence de symptômes cliniques et radiologiques. Enfin, il faut savoir qu'un registre européen prospectif des NTM vient d'être ouvert.

Abréviations
ATS: *American Thoracic Society*
BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive
BTS: *British Thoracic Society*
CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*
ERS: *European Respiratory Society*
IDSA: *Infectious Diseases Society of America*
ORL: Oto-Rhino-Laryngologie
RSPH1: *Radial Spoke Head component 1*
STAT1: *Signal Transducer and Activator of Transcription 1*

Références
1. Johnson M, et al. J Thorac Dis 2014 Mar;6(3):210-20.
2. Griffith D, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007 Feb 15;175(4):367-416.
3. McShane P, et al. Chest 2015 Dec;148(6):1517-27.
4. Faria S, et al. J Pathog 2015;2015:809014.
5. Johansen M, et al. Nat Rev Microbiol 2020 Jul;18(7):392-407.
6. Hoefsloot W, et al. Eur Respir J 2013 Dec;42(6):1604-13.
7. Soetaert K, et al. Euro Surveill 2019 Mar;24(11):1800205.
8. Zweijpfenning S, et al. Respir Med 2017 Oct;131:220-4.
9. Vande Weygaerde Y, et al. BMC Infect Dis 2019 Dec 17;19(1):1061.
10. Tortoli E. Clin. Microbiol Infect 2009;15;906-10.
11. Kim R, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178(10):1066-74.
12. Szymanski E, et al. Am J Respir Crit Care Med 2015 Sep 1;192(5):618-28.
13. Aliberti S, et al. Multidiscip Respir Med 2018;13(Suppl 1):33.
14. Haworth C, et al. BMJ Open Respir Res 2017 Oct 19;4(1):e000242.
15. Daley C, et al. Clin Infect Dis 2020 Aug 14;71(4):905-13.
16. Griffith D, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018 Dec 15;198(12):1559-69.

Dépistage du cancer du poumon: prometteur, mais est-ce intéressant aussi à grande échelle?

Eliane Kellen[1,2], Suzanne Gabriels[3], Guido Van Hal[2,4], Mathijs C. Goossens[2,3,5]
1. UZ Leuven, Campus St. Rafael, Leuven
2. Centrum voor Kankeropsporing, Ruddershove, Bruges
3. Fondation contre le Cancer, Bruxelles
4. Épidémiologie sociale et politique de santé, Universiteit Antwerpen
5. Vrije Universiteit Brussel

Eliane Kellen

En Belgique, le cancer du poumon est la deuxième tumeur la plus fréquente chez l'homme, et la troisième chez la femme. Le taux de mortalité élevé reflète le fait que 70% de l'ensemble des cancers du poumon sont diagnostiqués tardivement. L'étude belgo-néerlandaise NELSON a montré que le dépistage par tomodensitométrie à faible dose réduisait de 24% la mortalité liée au cancer du poumon dans un groupe de gros fumeurs. Un éventuel programme de dépistage de masse du cancer du poumon peut être intéressant si un certain nombre de conditions préalables sont remplies, notamment une participation suffisamment élevée sur la base d'un choix éclairé et l'intégration d'une aide au sevrage tabagique. Il est également essentiel d'introduire un contrôle de la qualité et de convenir d'un protocole sur la manière de traiter les découvertes fortuites.

V2996F

En Belgique, le cancer du poumon est la deuxième tumeur la plus fréquente chez l'homme, et la troisième chez la femme. En outre, les chiffres de la Fondation Registre du Cancer montrent qu'il s'agit de la première cause de décès par cancer chez les hommes, et de la deuxième chez les femmes. **Cette mortalité élevée reflète le fait que 70% de l'ensemble des cancers du poumon sont diagnostiqués tardivement** (stade III ou IV) (1). Le sevrage tabagique est, bien sûr, l'outil de prévention de prédilection, mais ces dernières années, **le dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose** (LDCT, *Low-Dose Computed Tomography*) **a été mis en avant pour contribuer à réduire la mortalité liée au cancer du poumon**. En effet, l'étude belgo-néerlandaise NELSON a montré que cette technique réduisait la mortalité liée au cancer du poumon de 24% dans un groupe de gros fumeurs (2). L'étude portait sur des personnes âgées de 50 à 75 ans qui fumaient au moins 15 cigarettes par jour depuis plus de 25 ans, ou au moins 10 cigarettes par jour depuis plus de 30 ans (fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis moins de 10 ans). **La question qui se pose alors est la suivante: faut-il mettre en place un dépistage de masse du cancer du poumon et quels sont les éléments clés de sa réussite?**

La participation au dépistage de masse doit être suffisamment élevée

Les bénéfices pour la santé d'un programme de dépistage de masse dépendent largement de la participation. C'est pourquoi, lors de son enquête sur le tabagisme en 2019, la Fondation contre le Cancer a examiné l'acceptabilité au sein de l'ensemble de la population ainsi que l'intention de participer à un éventuel dépistage de masse du cancer du poumon chez les fumeurs belges (actuels ou anciens) (3).

Quatre répondants sur cinq (n = 2.727) estiment que proposer un dépistage du cancer du poumon aux fumeurs ou ex-fumeurs est une bonne idée. Les personnes n'ayant jamais fumé sont également nombreuses à soutenir l'idée d'un tel dépistage de masse (82,2%). Et pas moins de 84,3% de l'ensemble des fumeurs ou anciens fumeurs ont déclaré qu'ils participeraient probablement ou très probablement à un dépistage de masse du cancer du poumon s'il était lancé en Belgique.

La stratégie de recrutement des participants doit être efficace

Le recrutement des participants est un aspect délicat d'un éventuel programme de dépistage de masse du cancer du poumon. Contrairement, par exemple, aux programmes de dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal, où les participants sont sélectionnés sur la base du sexe et de l'âge, **il s'agit ici d'atteindre un groupe spécifique sur la base de son comportement**. Différentes études ont déjà testé diverses stratégies à cet effet, avec plus ou moins de succès: de l'envoi d'e-mails directs au recours aux soins de première ligne, en passant par l'utilisation des médias de masse (4). Les fumeurs sont un groupe difficile à atteindre. En revanche, dans l'enquête menée par la Fondation contre le Cancer, nous avons constaté peu de variations entre les catégories de statut socio-économique (SSE) concernant l'intention de participer à un éventuel dépistage: de 84,8% pour le SSE le plus élevé à 81,8% pour le plus bas (3).

La participation au dépistage doit être fondée sur un choix éclairé

La participation au dépistage doit toujours être un choix éclairé. Le médecin généraliste est le mieux placé pour discuter avec son patient des avantages et des inconvénients d'une éventuelle participation. Le surdiagnostic est toujours une préoccupation dans tout programme de dépistage de masse potentiel. Dans l'étude NELSON, le taux de surdiagnostic après 11 ans de suivi est estimé à 8,9% (2).

Une stratégie de **communication non conflictuelle** de la part du médecin est la plus efficace pour favoriser un choix éclairé. Mettre trop l'accent sur le risque de cancer est contre-productif et peut même polariser le processus de décision de participation ou non. Il est préférable d'**attirer** davantage **l'attention sur ce qu'implique précisément un traitement précoce** (notamment la possibilité d'éviter une pneumonectomie). En outre, le patient ne doit subir **aucune pression morale** pour participer. Cette phase comprend déjà aussi une discussion sur l'éventuelle mise en place d'une **aide au sevrage tabagique**. Les médecins généralistes ont besoin d'une formation et de matériel d'information approprié pour mener ces entretiens (5). Le matériel d'information doit être à jour, honnête, fiable, pertinent et compréhensible. Ce dernier aspect, celui de la **compréhensibilité**, doit tenir compte du fait qu'une proportion importante d'adultes présente un faible niveau de littératie en santé (*health literacy*).

La stratification du risque peut aider à optimiser l'équilibre entre les avantages et les inconvénients

Pour un dépistage de masse du cancer du poumon, une sélection initiale est effectuée dans la population générale en déterminant si une personne est un candidat approprié pour participer en fonction de son âge, de son (ancien) comportement tabagique (nombre de paquets-années), de son IMC et de ses antécédents (familiaux) de cancer du poumon. Cette sélection peut s'opérer sur la base d'un questionnaire validé pour évaluer le risque de cancer du poumon. Par la suite, une stratification supplémentaire du risque basée sur les résultats de la tomodensitométrie (présence ou non de nodules et détermination du volume) peut réduire considérablement les inconvénients du dépistage (tels que les faux positifs) (6).

Une aide au sevrage tabagique doit être associée au dépistage

La majorité des fumeurs actifs potentiellement disposés à se faire dépister dans le cadre de l'enquête de la Fondation contre le Cancer ont déclaré qu'ils accueilleraient favorablement une consultation d'aide au sevrage tabagique parallèlement au dépistage (71,8%). À cet égard, cependant, la **disparité entre les différentes catégories de SSE** est beaucoup plus importante: 79% des fumeurs au SSE le plus élevé seraient prêts à recevoir des conseils pour arrêter de fumer parallèlement au dépistage, contre seulement 65,8% des fumeurs au SSE le plus bas. Parmi les personnes dont le SSE est le plus bas, beaucoup plus de fumeurs ont répondu qu'ils ne savaient pas encore (22,4% contre 13,6% chez les personnes au SSE le plus élevé) (3).

Il est évident qu'une aide au sevrage tabagique devrait être proposée aux participants au dépistage du cancer du poumon, mais l'on ne sait toujours pas comment l'intégrer efficacement dans ce contexte. Une revue de 32 publications a révélé que les taux de réussite du sevrage tabagique dans un essai sur le dépistage du cancer du poumon variaient de 7 à 23%. Cependant, les études incluses différaient quant au type d'intervention d'aide au sevrage proposé et à la durée de la période de suivi, ce qui rend les comparaisons très difficiles. En particulier, **les auteurs ont constaté que l'identification des lésions suspectées de provoquer un cancer du poumon et l'orientation vers un médecin peuvent constituer une opportunité d'apprentissage pour motiver les fumeurs actuels à arrêter de fumer. Les interventions intensives et personnalisées de sevrage tabagique menées par un médecin se sont révélées les plus efficaces pour influencer le comportement tabagique** (7).

Il est évident qu'une aide au sevrage tabagique devrait être proposée aux participants au dépistage du cancer du poumon.

L'équipement utilisé doit être de bonne qualité

Il va sans dire que l'équipement doit répondre à des exigences de qualité strictes, similaires à celles du *Bevolkingsonderzoek Borstkanker* (programme flamand de dépistage de masse du cancer du sein). Le protocole d'irradiation doit être ajusté de manière à ne pas utiliser plus de radiations que le strict nécessaire. Dans le cadre du *Bevolkingsonderzoek Borstkanker*, une mammographie de dépistage ne peut être effectuée que dans une unité de mammographie reconnue par le gouvernement flamand. Les appareils utilisés pour le dépistage dans ces services de radiologie sont, entre autres, régulièrement soumis à des contrôles physico-techniques par l'un des quatre organismes de contrôle agréés à cet effet par le gouvernement flamand.

Un protocole de gestion des découvertes fortuites doit être fixé

Les découvertes fortuites sont fréquentes lorsqu'une LDCT est proposée aux fumeurs. Outre le cancer du poumon, les fumeurs présentent également un risque accru de maladies cardiovasculaires, de BPCO et d'ostéoporose. La survenue de ces affections peut être prédite ou diagnostiquée de manière fiable grâce à une TDM de dépistage du cancer du poumon; toutefois, certaines découvertes nécessitent un diagnostic plus approfondi. Il est impératif que des directives cliniques établissent la procédure à suivre pour ce genre de cas, afin de préserver les avantages du dépistage du cancer du poumon sans alourdir le système de santé avec des résultats inutiles. Cela nécessite également une discussion éthique: quelles observations sont indéniablement dans l'intérêt du patient et lesquelles ne le sont pas? La notion d'«intérêt indéniable» devra être clairement définie.

Le Vlaamse *Werkgroep Bevolkingsonderzoek* (groupe de travail flamand sur le dépistage de masse) rend au ministre Beke un avis positif sur le lancement du dépistage de masse

En plus de produire des bénéfices pour la santé au niveau de la population, les programmes de dépistage de masse doivent également répondre à des normes de qualité élevées. Par conséquent, pour tout dépistage de masse organisé en Flandre, quel que soit l'initiateur et quelle que soit l'échelle, l'accord du ministre flamand de la Santé publique est requis. Sans autorisation, il est interdit de procéder à un dépistage de masse. En effet, le gouvernement flamand veut augmenter la qualité des initiatives de dépistage de masse et épargner aux citoyens des dépistages inutiles, voire néfastes. Le ministre Beke est conseillé à ce sujet par le *Vlaamse Werkgroep Bevolkingsonderzoek*. Ce groupe de travail évalue chaque demande d'organisation et de mise en œuvre d'un programme de dépistage de masse en fonction d'un certain nombre de critères relatifs à la maladie/affection, au groupe cible, à l'instrument de dépistage, au diagnostic et au traitement ultérieurs, ainsi qu'au programme de dépistage dans son ensemble. Sur la base de l'avis du groupe de travail, le ministre décide si le programme en question peut être réalisé ou non (8).

Le dépistage à grande échelle présente un bon rapport coût-efficacité

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) examinera au cours de cet automne si le dépistage à grande échelle du cancer du poumon présente ou non un rapport coût-efficacité favorable. Nous attendons les résultats avec impatience.

Bien entendu, dans le cas d'une enquête en ligne portant sur un dépistage de masse hypothétique, on ne peut exclure un biais dans les résultats dû au fait que les personnes interrogées tendent à fournir des réponses socialement souhaitables. Mais l'enquête de la Fondation contre le Cancer suggère qu'un programme de dépistage du cancer du poumon en Belgique (ou du moins un projet pilote de ce type) pourrait potentiellement être couronné de succès, pour autant que certaines conditions préalables soient remplies. Toutefois, nous tenons à souligner que la détection précoce du cancer du poumon ne doit jamais donner aux fumeurs l'impression qu'il s'agit d'une autorisation de continuer à fumer et qu'il ne faut pas chercher à arrêter de fumer.

Références
1. Stichting Kankerregister- Belgian Cancer Registry: http://kankerregister.org/
2. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med 2020;382(6):503-13.
3. Kellen E, Gabriels S, Van Hal G, Goossens MC. Lung cancer screening: intention to participate and acceptability among Belgian smokers. Eur J Cancer Prev 2020 Dec 23.
4. Rankin NM, McWilliams A, Marshall HM. Lung cancer screening implementation: Complexities and priorities. Respirology 2020;25 Suppl 2:5-23.
5. Van Hal G, Diab Garcia P. Lung cancer screening: targeting the hard to reach-a review. Transl Lung Cancer Res 2021;10(5):2309-22.
6. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues? Transl Lung Cancer Res 2021;10(2):1050-63.
7. Moldovanu D, de Koning HJ, van der Aalst CM. Lung cancer screening and smoking cessation efforts . Transl Lung Cancer Res 2021;10(2):1099-109.
8. https://www.bevolkingsonderzoek.be/nl

INTERVIEW À LA DEMANDE DE GLAXOSMITHKLINE

ASTHME SÉVÈRE ÉOSINOPHILIQUE

Menée dans la vraie vie, REALITI-A accroît la robustesse des résultats d'efficacité et de tolérance du mépolizumab (Nucala)

Comme l'explique le professeur Charles Pilette (Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles), les données de vraie vie sont indispensables pour démontrer la validité externe des résultas observés dans les études cliniques. REALITI-A, qui a inclus 822 patients traités par mépolizumab durant 1 an répond à cet objectif. Ses résultats montrent que le mépolizumab réduit de 71% le taux d'exacerbations cliniquement significatives et permet d'arrêter la corticothérapie orale chez 43% (95/222) des patients cortico-dépendants. Le taux d'arrêts de traitement pour effet indésirable est faible, soit de 2% (1).

Charles Pilette

PROFESSEUR PILETTE, EN QUOI L'ÉTUDE REALITI-A EST-ELLE IMPORTANTE POUR VOTRE PRATIQUE?

C. Pilette: Les patients inclus dans les études cliniques pivots (phase 3) sont très sélectionnés. Il est donc important de confirmer l'efficacité et la sécurité des traitements en pratique clinique réelle, pour des patients moins stéréotypés et ayant des comorbidités (2). Des données issues de registres sur l'asthme sévère éosinophilique suggèrent que pas moins de 80% des patients traités par biologiques anti-IL-5(R) auraient été exclus des études de phase 3 en raison de leur profil (3). Ce pourcentage très élevé souligne à lui seul toute l'importance de la validation externe, «en vie réelle», des résultats (4).

QUELLE EST LA MÉTHODOLOGIE DE REALITI-A?

C. Pilette: Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, prospective et internationale de 24 mois portant sur des patients ayant un asthme sévère éosinophilique et traités pour la première fois par le mépolizumab (1). Menée en Europe, au Canada et aux États-Unis, REALITI-A compare les indices de sévérité de la maladie au cours des 12 mois qui ont précédé l'inclusion et après instauration du mépolizumab (1, 5).

Le critère principal d'évaluation est le taux d'exacerbations cliniquement significatives, c'est-à-dire requérant une corticothérapie orale et/ou une admission en salle d'urgences ou une hospitalisation. Les critères secondaires comprennent les exacerbations nécessitant une admission en salle d'urgences ou une hospitalisation et une modification de la dose de maintenance quotidienne de corticoïdes oraux. Les effets indésirables liés au traitement sont également rapportés (1).

QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS INCLUS?

C. Pilette: Le taux moyen d'éosinophiles sanguins des sujets à l'inclusion était de 353 cellules/µL. La majorité des patients était donc au-dessus de la valeur-seuil de 300 éosinophiles/µL, prise en compte dans la plupart des pays participants pour instaurer un traitement par mépolizumab en cas d'asthme éosinophilique sévère.

La durée moyenne de la maladie était de 20 ans et le taux moyen d'exacerbations cliniquement significatives au cours de l'année précédente était élevé à 4,28.

Tous les patients étaient sous corticoïdes inhalés, la plupart du temps avec un LABA (*long-acting beta-agonist*) en *add-on*. Les traitements biologiques antérieurs étaient autorisés, sauf le mépolizumab. Dix-huit pour cent des sujets avaient ainsi été traités par omalizumab, et trente-neuf pour cent des sujets étaient traités par une corticothérapie orale de maintenance, à la dose médiane de 10mg/jour (1, 5). Ces chiffres témoignent de la sévérité de la maladie au sein de la population étudiée et du risque important d'effets indésirables liés à la corticothérapie dans ce sous-groupe (6).

VENONS-EN AUX RÉSULTATS…

C. Pilette: Les données présentées au congrès de l'ERS (*European Respiratory Society*) concernent les 12 premiers mois de suivi et portent sur 822 patients pour l'efficacité, 823 pour la sécurité. Elles montrent une réduction majeure du taux d'exacerbations cliniquement significatives qui passe de 4,28 par an à 1,23, ce qui représente une réduction de 71% (**Figure 1**) (1).

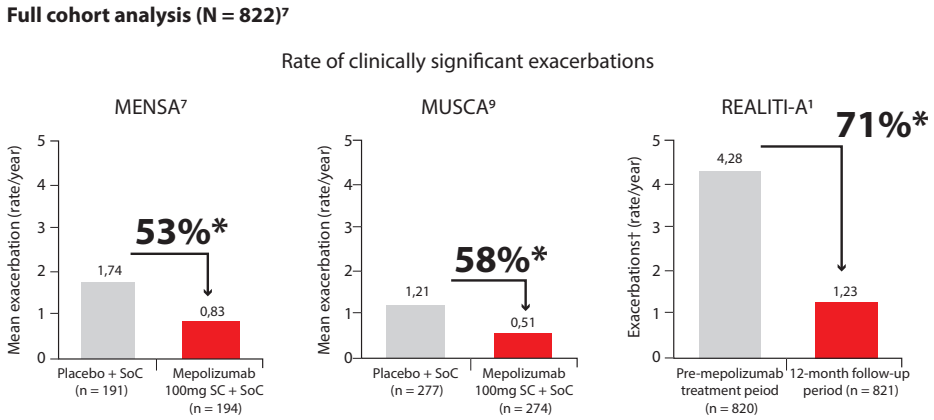
La réduction du taux d'exacerbations nécessitant une hospitalisation ou une admission en salle d'urgences était de 76%, celle des exacerbations nécessitant une hospitalisation de 69% (1). Le bénéfice thérapeutique associé au mépolizumab est donc majeur. Il est plus élevé que celui observé dans les études cliniques, où la différence entre le groupe traité et le groupe placebo est d'environ 50% (7-9).

Cette observation pourrait être due aux conditions propres aux essais cliniques: les patients sont très étroitement suivis, avec une optimisation probable de l'adhérence au traitement de base. De telles conditions peuvent entraîner une amélioration des résultats dans le groupe placebo avec réduction de l'écart entre ce groupe et le groupe recevant le traitement actif. Une fois de plus, le cadre des études de vraie vie est totalement différent, ce qui en illustre toute l'importance (2, 4).

Le mépolizumab entraîne par ailleurs une réduction marquée de la dose médiane quotidienne de corticothérapie orale chez les patients cortico-dépendants: la dose de prednisolone passe en effet de 10mg au départ à une dose de 5 mg à la semaine 13-14. Cette dose est maintenue jusqu'à la semaine 33-36, avant de diminuer encore jusqu'à 2,5mg à la semaine 49-52, avec maintien à la semaine 53-56. Au total, cela représente une diminution de 75% (**Figure 2**) (1). Par comparaison, dans l'étude SIRIUS la dose quotidienne de corticoïdes oraux était réduite de 50% à la semaine

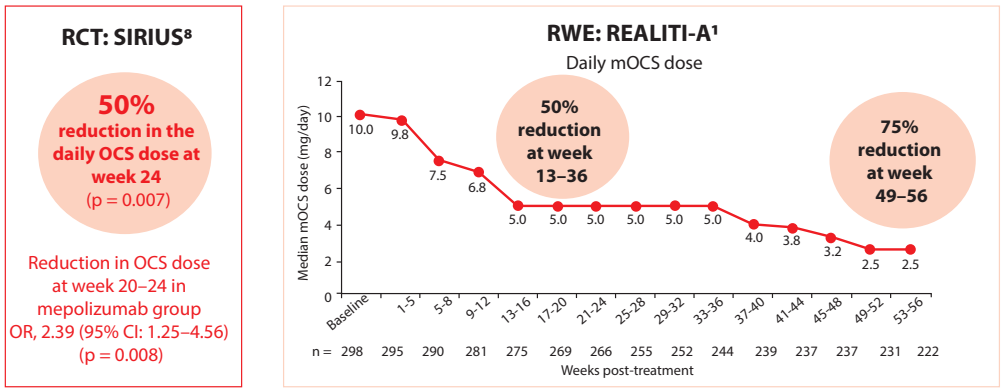
VC904F

Figure 1 : La réduction du taux des exacerbations est concordante avec ce qui est observé dans les études randomisées et contrôlées.



* p < 0.001; † Defined as exacerbations requiring OCS and/or ED visit/hospitalisation.7
ED, emergency department; RCT, randomised controlled trial; SC, subcutaneous; SoC, standard of care. OCS, oral corticosteroids

Figure 2: Réduction de la dose de maintenance de corticoïdes dans SIRIUS et dans REALITI-A.



CI, confidence interval; mOCS, maintenance oral corticosteroids; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; RWE, real-world evidence.

24 (**Figure 2**) (8). Un arrêt complet de la corticothérapie orale fut même possible chez 43% des sujets (1).

QUE RETENIR DES DONNÉES DE SÉCURITÉ?

C. Pilette: Les données concernant la sécurité sont totalement rassurantes. Dix-huit pour cent des patients ont arrêté le mépolizumab. L'arrêt était dû chez 6% des sujets à une efficacité insuffisante. Les effets indésirables n'étaient en cause que chez 2% des patients (1).
Aucun signal particulier n'est apparu sur le plan de la sécurité par rapport aux résultats observés dans les études cliniques contrôlées (1, 7, 10).

LES DONNÉES DE REALITI-A PERMETTENT-ELLES D'AFFINER LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE À SUIVRE DANS L'ASTHME SÉVÈRE, SACHANT QUE 18% DES PATIENTS ÉTAIENT TRAITÉS AUPARAVANT PAR OMALIZUMAB?

C. Pilette: L'algorithme à suivre dans le traitement de l'asthme sévère fait actuellement l'objet de nombreuses discussions. Nous ne disposons pas actuellement d'études comparatives directes entre les différents biologiques (l'étude predictumab menée actuellement en Belgique et en France vise à combler cette lacune) et des investigations visant à encore mieux identifier les facteurs prédictifs de réponse aux traitements sont en cours.

Au stade actuel de nos connaissances, nous privilégions un anti-IgE chez les patients ayant des manifestations allergiques prédominantes et un anti-IL5 en cas d'asthme éosinophilique avec de nombreuses exacerbations ou cortico-dépendants. Des études complémentaires sont toutefois souhaitables pour renforcer cette stratégie. L'analyse de REALITI-A se poursuit, ce qui permettra de compléter nos connaissances sur la persistance des effets observés.

Ajoutons, dans le même ordre d'idées, que beaucoup de patients inclus dans l'étude avaient une polypose naso-sinusienne. Nous cherchons maintenant à savoir dans quelle mesure ce facteur est prédictif (et de manière indépendante aux éosinophiles) d'une réponse au traitement. Comme vous le voyez, plusieurs questions sont encore à élucider pour circonscrire mieux encore toute la complexité de la maladie asthmatique et traiter les patients de la manière la plus adéquate (personnalisée) possible.

Références
1. Pilette C, et al. European Respiratory Society Congress 2021
2. Saturni S, et al. Pulm Pharmacol Ther 2014;27:129-38.
3. Brown T et al. Eur Respir J 2018; 52: 1801444
4. Roche N, et al. Eur Respir J 2019;54:1901511.
5. Harrison T et al. Eur Respir J 2020; 56: 2000151
6. Price DB et al. Journal of asthma and allergy 2018; 11: 193-204
7. Ortega HG, et al. N Engl J Med 2014;371:1196-207.
8. Bel EH, et al. N Engl J Med 2014;371:1189-97.
9. Chupp GL, et al. Lancet Respir Med 2017;5:390-400.
10. Pavord ID, et al. Lancet 2012;380:651-9.

PM-BE-MPL-ADVT-210004-Décembre 2021

This article has been realized with the contribution of GlaxoSmithKline

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). 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. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. **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. 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. **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. 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. 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. *Renal and hepatic impairment:* No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment. *Paediatric population:* Severe eosinophilic asthma: *Children aged 6 to 11 years old:* Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. The powder for solution for injection presentation is appropriate for administration to this population. The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. *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: *Children less than 18 years old:* The safety and efficacy in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available. EGPA: The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with EGPA was supported by modelling and simulation data. *Children aged 6 to 11 years old: Children weighing* ≥ 40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 200 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. *Children weighing < 40 kg:* The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. *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: *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 section "Undesirable effects" but no recommendation on a posology can be made. Method of administration: 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 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. **4.3 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: *Severe eosinophilic asthma, CRSwNP and EGPA:* The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled severe eosinophilic asthma studies with frequencies 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) 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). *HES:* In a double-blind placebo-controlled 32-week study in patients with HES receiving mepolizumab 300 mg SC (n= 54), no additional adverse reactions were identified to those reported in the severe eosinophilic asthma studies. 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. 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 - B-1000 Brussels - Madou - Website: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois - Rue du Morvan - 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 11/2021 (V5). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription.

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 powder for solution for injection - EU/1/15/1043/001 - EU/1/15/1043/002. Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each vial contains 100 mg mepolizumab. After reconstitution, each ml of solution contains 100 mg mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. **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. 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 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. **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. 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. 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. *Renal and hepatic impairment:* No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment. *Paediatric population:* Severe eosinophilic asthma: *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. *Children aged 6 to 17 years old:* The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with severe refractory eosinophilic asthma has been determined by limited efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic studies and supported by modelling and simulation data. CRSwNP: *Children less than 18 years old:* The safety and efficacy in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available. EGPA: The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with EGPA was supported by modelling and simulation data. *Children aged 6 to 11 years old: Children weighing ≥ 40 kg:* The recommended dose of mepolizumab is 200 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. *Children weighing < 40 kg:* The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. *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: *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 section "Undesirable effects", but no recommendation on a posology can be made. Method of administration: Nucala is for subcutaneous injection only and should be administered by a healthcare professional. It may be injected into the upper arm, thigh, or abdomen. For doses which require more than one injection, it is recommended that each injection is administered at least 5 cm apart. The powder should be reconstituted prior to administration and the reconstituted solution should be used immediately. For instructions on the reconstitution of the medicinal product before administration see section 6.6 of the complete SPC. Each vial of mepolizumab should be used for a single patient, and any remainder of the vial should be discarded. **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: *Severe eosinophilic asthma, CRSwNP and EGPA:* The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled severe eosinophilic asthma studies with frequencies 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) 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). *HES:* In a double-blind placebo-controlled 32-week study in patients with HES receiving mepolizumab 300 mg SC (n= 54), no additional adverse reactions were identified to those reported in the severe eosinophilic asthma studies. 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, 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:* n 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. 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 - B-1000 Brussels - Madou - Website: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois - Rue du Morvan - 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - e-mail : crpv@chru-nancy.fr - ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Link pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 11/2021 (V11). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription.

References : 1. Pavord ID, et al. Lancet. 2012;380:651–659, 2. Ortega et al. N. Engl J Med 2014; 371: 1198-1207, 3. Bel et al. N Engl J Med 2014. 371:13:1189-1197, 4. Chupp GL, et al. Lancet Respir Med. 2017;5:390–400, 5. SmPC Nucala, 6. Lugogo et al. Clin Therap 2016; 38: 2058-2070.e1, 7. Kathri et al. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 1742-1751.e7, 8. Khurana S et al. Clinical Therapeutics 2019; 41:2 041-2056.e5, 9. Chapman et al. Allergy. 2019;74:1716–1726, 10. Harrison et al. ERJ 2020; 56(4): 2000151, 11. Taillé C et al.. Eur Respir J. 2020; 55: 1902345, 12. Moore et al. Eur Respir J. 2021 Jun 25;2100396. doi: 10.1183/13993003.00396-2021. | Abbreviations: BIM, bénéficiaire d'intervention majorée; RVV, rechthebbende op verhoogde verzekeringstegemoetkoming; SC, subcutaneous.

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

PM-BE-MPL-ADVT-210006 - December 2021

NUCALA
mepolizumab

gsk

NUCALA
mepolizumab

NUCALA pre-filled forms	Public price [incl VAT]	Co-payment	
PEN & SYRINGE		RVV/BIM	Active
1x 1ml	**€1.107,35**	**€8,00**	**€12,10**
3x 1ml	**€3.302,84**	**€8,00**	**€12,10**
VIAL			
100mg/vial	**€1.107,35**	**€8,00**	**€12,10**

5 YEARS OF PATIENT ORIENTED SOLUTIONS BACKED UP BY CLINICAL & REAL-WORLD DATA

gsk

NUCALA is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older.[5] The recommended dose of Nucala is 100mg SC once every 4 weeks in adults and adolescents 12 years and older, available in pre-filled pen, pre-filled syringe or as a lyophilised powder. The licensed dose of Nucala in children aged 6–11 years is 40mg SC once every 4 weeks regardless of weight, and is available as a lyophilised powder.[5]

VC

VAISSEAUX

Vyndaqel®
(tafamidis)

Vyndaqel 61mg
Hospital use[3]

Vyndaqel 61mg is the first **REIMBURSED[3]** treatment for wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR-CM)[1]

ATTR-CM IS LIFE-THREATENING[2]

ORAL VYNDAQEL CAN HELP IMPROVE THE SURVIVAL OF PATIENTS[1]

- **A reduction in all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalisation[2]**
- **The frequency of adverse events in patients treated with VYNDAQEL was similar to placebo[1]**
- **Prescribe oral vyndaqel once-daily[1]**

Finally, there's a chance to give your patients more of what matters most.

H.U. = hospital usage
Please consult the SmPC for information related to the safety of this product.

REIMBURSED

Pfizer

211316 - October 2021

Vyndaqel®
(tafamidis)

Vyndaqel 61mg
Hospital use[3]

Vyndaqel 61mg is the first **REIMBURSED[3]** treatment for wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR-CM)[1]

ATTR-CM IS LIFE-THREATENING[2]

ORAL VYNDAQEL CAN HELP IMPROVE THE SURVIVAL OF PATIENTS[1]

- **A reduction in all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalisation[2]**
- **The frequency of adverse events in patients treated with VYNDAQEL was similar to placebo[1]**
- **Prescribe oral vyndaqel once-daily[1]**

Finally, there's a chance to give your patients more of what matters most.

H.U. = hospital usage
Please consult the SmPC for information related to the safety of this product.

REIMBURSED

Pfizer

211316 - October 2021

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

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Vyndaqel 20 mg soft capsules. Vyndaqel 61 mg soft capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**: *Vyndaqel 20 mg*: Each soft capsule contains 20 mg of micronized tafamidis meglumine equivalent to 12.2 mg tafamidis. *Vyndaqel 61 mg:* Each soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis. Excipients with known effect: Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E420). **PHARMACEUTICAL FORM**: Soft capsule. *Vyndaqel 20 mg*: Yellow, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule imprinted with "VYN 20" in red. *Vyndaqel 61 mg:* Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with "VYN 61" in white. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** *Vyndaqel 20 mg*: Vyndaqel is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment. *Vyndaqel 61 mg:* Vyndaqel is indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). **Posology and method of administration**: *Vyndaqel 20 mg*: Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy (ATTR-PN). *Vyndaqel 61 mg:* Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wild-type or hereditary. Posology: *Vyndaqel 20 mg*: The recommended dose of tafamidis meglumine is 20 mg orally once daily. *Vyndaqel 61 mg*: The recommended dose is one capsule of Vyndaqel 61 mg (tafamidis) orally once daily. Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. *Vyndaqel 61 mg*: Vyndaqel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV. *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* If vomiting occurs after dosing, and the intact Vyndaqel capsule is identified, then an additional dose of Vyndaqel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of dosing the next day as usual. Special populations: *Elderly:* No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years). *Hepatic and renal impairment*: No dosage adjustment is required for patients with renal or mild and moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis and tafamidis meglumine have not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended. *Paediatric population:* There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population. Method of administration: Oral use. The soft capsules should be swallowed whole and not crushed or cut**.** Vyndaqel may be taken with or without food. **Contraindications**: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. **Special warnings and precautions for use:** Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking tafamidis or tafamidis meglumine and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis or tafamidis meglumine. *Vyndaqel 20 mg*: Tafamidis meglumine should be added to the standard of care for the treatment of patients with ATTR-PN. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for liver transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis meglumine post-liver transplantation, tafamidis meglumine should be discontinued in patients who undergo liver transplantation. *Vyndaqel 61 mg*: Tafamidis should be added to the standard of care for the treatment of patients with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis in organ transplantation, tafamidis should be discontinued in patients who undergo organ transplantation. Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur (see "Undesirable effects"). *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* These medicinal products contain no more than 44 mg sorbitol in each capsule. Sorbitol is a source of fructose. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**: In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. *In vitro* tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) with IC50=1.16 µM and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib). In a clinical study in healthy participants, the exposure of the BCRP substrate rosuvastatin increased approximately 2-fold following multiple doses of 61 mg tafamidis daily dosing. Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with IC50=2.9 µM and IC50=2.36 µM, respectively, and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Based on *in vitro* data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1.25 for the tafamidis meglumine 20 mg dose or 61 mg/day tafamidis dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions. No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis or tafamidis meglumine. Laboratory test abnormality: Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from transthyretin (TTR) due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed. **Undesirable effects**: *Vyndaqel 20 mg*: Summary of the safety profile: The overall clinical data reflect exposure of 127 patients with ATTR-PN to 20 mg of tafamidis meglumine administered daily for an average of 538 days (ranging from 15 to 994 days). The adverse reactions were generally mild or moderate in severity. List of adverse reactions: Adverse reactions are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Very common (≥1/10), Common (≥1/100 to <1/10), and Uncommon (≥1/1,000 to <1/100). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Adverse reactions reported from the clinical programme in the list below reflect the rates at which they occurred in the Phase 3, double-blind, placebo-controlled study (Fx-005). Infections and infestations: Very Common: Urinary tract infection, Vaginal infection. Gastrointestinal disorders: Very Common: Diarrhoea, Upper abdominal pain. *Vyndaqel 61 mg*: Summary of the safety profile: The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebo-controlled trial in patients diagnosed with ATTR-CM. The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo. The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence [8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established. Safety data for tafamidis 61 mg are not available as this formulation was not evaluated in the double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 study. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, PO Box 97 - B-1000 Brussels Madou (Website: www.notifieruneffetindesirable.be; E-mail: adr@fagg-afmps.be). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**: *Vyndaqel 20 mg*: EU/1/11/717/001, EU/1/11/717/002. *Vyndaqel 61 mg*: EU/1/11/717/003, EU/1/11/717/004. **Delivery**: On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT**: 06/2021. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/.

1. SMPC VYNDAQEL®
2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016.
3. https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html

211316 - October 2021

NUCALA pre-filled forms	Public price [incl VAT]	Co-payment	
PEN & SYRINGE		RVV/BIM	Active
1x 1ml	**€1.107,35**	**€8,00**	**€12,10**
3x 1ml	**€3.302,84**	**€8,00**	**€12,10**
VIAL			
100mg/vial	**€1.107,35**	**€8,00**	**€12,10**

RANCE ATU[11] COMET[12]

A[7] COSMEX[8] OSMO[9]

SIRIUS[3] MUSCA[4] NUCALA SmPC[5]

APPY
THDAY
CALA

t for severe refractory eosinophilic asthma in adults,
lder.[5] The recommended dose of Nucala is 100mg SC
ts 12 years and older, available in pre-filled pen, pre-
licensed dose of Nucala in children aged 6–11 years
of weight, and is available as a lyophilised powder.[5]