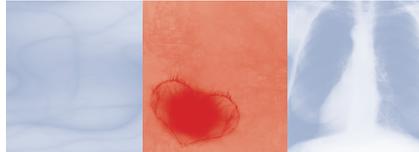


VCP

VAISSEAUX · CŒUR · POUMONS

15 novembre - 15 décembre 2016
Mensuel
Bureau de dépôt - Charleroi X
P301158



Vol 21 | N°9 | 2016

www.vcp-bhl.be

20 ans de cardiologie pédiatrique

Stéphane Moniotte

La thérapie cellulaire du diabète: le point sur les actualités

Francis Heller

L'asthme à l'ère des traitements ciblés

Charles Pilette

Retrouvez VCP
sur internet



CORUNO®
molsidomine

THERABEL 

Xolair[®] omalizumab

Traitement anti-IgE pour les patients atteints D'ASTHME ALLERGIQUE PERSISTANT SÉVÈRE*1

**10 ANS
d'expérience
clinique en
Belgique**

	Intervention Patient		
	PP (€)	Actif	VIPO
XOLAIR [®] 75 mg sol inject, 1 ser préremplie 0.5 ml	207,36	11,80	7,80
XOLAIR [®] 150 mg sol inject, 1 ser préremplie 1 ml	364,91	11,80	7,80

Dénomination: Xolair 75 mg solution injectable. Xolair 150 mg solution injectable. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle. **Indications thérapeutiques:** Asthme allergique (75 mg et 150 mg solution injectable). Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. **Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. **Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'urticaire chronique spontanée. **Asthme allergique. Posologie.** La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (U/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75-600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair. Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme. L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer. En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3). **Urticaire chronique spontanée. Posologie.** La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. L'expérience clinique dans le traitement à long terme au-delà de 6 mois dans cette indication est limitée. **Populations particulières. Sujet âgé (65 ans et plus).** Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes. **Insuffisance rénale ou hépatique.** La pharmacocinétique de Xolair n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SRE), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence. **Population pédiatrique.** Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Dans l'urticaire chronique spontanée, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. **Mode d'administration.** Réservez uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Asthme allergique. **Résumé du profil de sécurité.** Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection. Les effets indésirables menés chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent ($\geq 1/10$, <1/10), peu fréquent ($\geq 1/100$, <1/100) et rare (<1/1000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Effets indésirables du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit ; Rare : Angioedème ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Rare : Lupus érythémateux disséminé (LED). Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, affections vasculaires au niveau des bras, prise de poids, fatigue. **Urticaire chronique spontanée.** La sécurité d'emploi et le profil de tolérance de l'omalizumab ont été étudiés aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg administrés toutes les quatre semaines chez 975 patients présentant un urticaire chronique spontanée, dont 242 recevant un placebo. Au total, 733 patients ont été traités par l'omalizumab jusqu'à 12 semaines et 490 patients jusqu'à 24 semaines. Parmi eux, 412 patients ont été traités jusqu'à 12 semaines et 333 patients ont été traités jusqu'à 24 semaines à la dose de 300 mg. Un tableau (ci-dessous) présente de façon distincte les effets indésirables dans l'urticaire chronique spontanée, en raison des différences de posologie et de populations traitées (facteurs de risques, comorbidités, traitements concomitants et âges, significativement différents [exemple: les essais cliniques dans l'asthme ont inclut des enfants âgés de 6 à 12 ans]). Le tableau 4 ci-dessous décrit les effets indésirables (survenus chez $\geq 1\%$ des patients quel que soit le groupe de traitement et $\geq 2\%$ pour ceux plus fréquemment observés dans les groupes omalizumab qu'avec le placebo (après avis médical)) signalés à la dose de 300 mg dans les trois études de phase II regroupées. Les effets indésirables présentés sont divisés en deux groupes : ceux identifiés pendant la période de traitement de 12 semaines et ceux identifiés pendant la période de traitement de 24 semaines. Les effets indésirables sont décrits par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en commençant par les plus fréquents. La fréquence de chaque effet indésirable est établie selon la définition conventionnelle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, <1/100) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, <1/100) ; rare ($\geq 1/10000$, <1/1000) ; très rare (<1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 4 : Effets indésirables issus de la base de données regroupées de tolérance dans l'urticaire chronique spontanée (du jour 1 à la semaine 24) à la dose de 300 mg d'omalizumab.** "Bien que l'on n'observe pas une différence de 2% par rapport au placebo, les réactions au site d'injection sont mentionnées dans la mesure où tous les cas ont été considérés comme étant liés au traitement de l'étude. **Description de la tolérance ayant un intérêt particulier se rapportant aux indications asthme allergique et l'urticaire chronique spontanée :** Aucune donnée significative nécessitant une modification des rubriques ci-dessous n'a été rapportée lors des essais cliniques dans l'urticaire chronique spontanée. **Effets du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. * : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; ** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Anaphylaxie.** Les réactions anaphylactiques rapportées lors des essais cliniques ont été rares. Toutefois, une recherche dans la base de données de Pharmacovigilance a permis d'identifier un total de 898 cas d'anaphylaxie rapportés depuis la commercialisation. L'exposition dans la population étudiée est estimée à 566 923 patients-année, le taux de notification est d'environ 0,20 %. **Événements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite « événements thromboemboliques artériels » : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (510/993 patients-année) pour les patients du groupe contrôlé. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91-1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (511/1856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (411/680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24-5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Lupus érythémateux disséminé :** Des cas de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de Xolair, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère ou une urticaire chronique spontanée. Le mécanisme impliqué dans la survenue de LED n'est pas totalement élucidé. Déclaration des effets indésirables suspects. La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Frimley Business Park - Camberley GU16 7SR - Royaume-Uni - EU/1/05/319/005-006. **Délivrance :** sur prescription médicale. Date de la dernière mise à jour du texte : 09.09.2016

12 semaines	Etudes avec l'omalizumab 1, 2 et 3 Regroupées		Catégorie de fréquence
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infections et infestations			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Fréquent
Affections du système nerveux			
Maux de tête	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Réaction au site d'injection*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Fréquent
	Etudes avec l'omalizumab 1 et 3 Regroupées		Catégorie de fréquence
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Fréquent

* qui présentent encore des symptômes malgré un traitement standard optimal 1. SmPC Xolair[®]

10x par an
(éditions spéciales incluses)Vaisseaux,
Coeur, Poumons
est une publication
réservée aux Cardiologues,
Pneumologues, Internistes,
Intensivistes et Chirurgiens
cardiovasculairesTirage
4.300 exemplairesRédaction
Philippe Mauclet
Jean-Yves Hindlet
Lieven DeNorre
Pierre-Emmanuel Dumortier
Alex Van Nieuwenhove
Jean-Claude LemaireProduction
Sandrine VirléeCoordination
Orianne du QuesnePublicité
Catherine MotteMedical Director
Dominique-Jean BouilliezEditeur Responsable
Dr Vincent LeclercqAbonnement annuel
abonnement@rmnet.be
€120Tous droits réservés,
y compris la traduction,
même partiellement.
Paraît également en
néerlandais.Copyright
Reflexion Medical Network
Avenue des Fougères 6
1950 Kraainem
tél 02/785.07.20

Les 5 révolutions du cœur périnéal

Ou comment comprendre le passage d'une dureté (pénienne) de confort à une médecine «dure» qui nous a amené du concept «le sildenafil est dangereux» à celui de «la DE est dangereuse»...?

Invité par le Pr Renier-Jacques Opsomer au XX^e symposium du Centre de Pathologie Sexuelle Masculine de l'UCL, le Pr Pierre Bondil (Grenoble) a conduit son auditoire de la notion simple d'impuissance qui prévalait avant la petite pilule bleue à la notion d'insuffisance érectile prématurée, signe/symptôme d'une maladie cardiovasculaire qui prévaut aujourd'hui.

Cinq révolutions ont marqué l'histoire de la dysfonction érectile (DE), la première datant de la fin des années 1980, qui a montré une accumulation de preuves des liens étroits entre présence d'une DE et présence d'une maladie cardiovasculaire avec les corps érectiles comme nouvel organe vasculaire cible de l'athérosclérose. Nous sommes ainsi passés de l'impuissance «tout psychogène» à la dysfonction érectile «tout vasculaire», un concept qui a conduit naturellement à la deuxième révolution, celle du DE² où dysfonction érectile et dysfonction endothéliale se rejoignent. Pire, la sévérité de la dysfonction est aussi un marqueur de la sévérité de la maladie cardiovasculaire et a valeur d'alarme ou de clignotant avertisseur d'une athérosclérose coronarienne infraclinique.

De l'angor de verge au cœur périnéal

Inimaginable fin de siècle dernier, le danger pour le cœur ne vient pas de l'inhibiteur de la PDE5 mais de l'insuffisance érectile elle-même. Cette insuffisance n'est plus alors un symptôme sentinelle mais un «angor de verge» ou une «claudication de la verge». En d'autres termes, un symptôme vasculaire à l'effort, équivalent à l'angor coronarien et à la claudication intermittente... Naît aussi la notion qu'en l'absence d'autre contexte étiologique évident, toute insuffisance érectile qui survient avant 65 ans est un «angor de verge».

C'est dans ce contexte que survient la 3^e révolution, qui fait de la DE un marqueur clinique pertinent du risque de mortalité non cardiovasculaire chez l'homme de moins de 65-70 ans. On voit poindre ici le spectre du syndrome métabolique et des autres facteurs de risque santé (diabète, hypogonadisme acquis, troubles de la santé mentale, insuffisance rénale chronique, troubles du sommeil, obésité et surpoids...). Les corps érectiles sont ici un véritable «cœur» périnéal avec des organes vasculaires autonomes où les cavités correspondraient aux aréoles érectiles tapissées par de l'endothélium et le myocarde correspondrait aux fibres musculaires... La différence avec le cœur thoracique est la présence d'une couche externe qui, par sa rigidité, engendre la tumescence.

La 4^e révolution résulte de ce constat: il faut un dépistage ciblé et opportuniste proactif de cette DE car se préoccuper de la capacité érectile (et non de la sexualité) des hommes revient à se préoccuper à la fois de leur santé globale, de leur bien-être et d'exigences médico-économiques. Se préoccuper de l'érection est aussi réduire le risque de décès prématuré!

Passer du traitement symptomatique au traitement curatif: la 5^e révolution

Les inhibiteurs de la PDE5, à l'origine de cette révolution, se démarquent par leurs propriétés pharmacologiques, permettant souvent de désynchroniser l'activité sexuelle des contingences de la vie courante, plus rarement de déconditionner la dysfonction endothéliale. Mais aujourd'hui, d'autres pistes existent, les thérapies géniques, les thérapies cellulaires, voire certaines techniques mécaniques, avec pour objectif la guérison, et qui nous conduit directement à la notion ED puissance 5:

ED⁵ = Erectile Dysfunction = Endothelial Dysfunction = Early Death = Early Detection = EDucation...

Dominique-Jean Bouilliez

DENOMINATION DU MEDICAMENT. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules - Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules - Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 10 mg de ramipril. **Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules.** Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 5 mg de ramipril. **Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules.** Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 2,5 mg de ramipril. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Trinomia est indiqué pour la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en traitement de substitution chez les patients adultes qui sont contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants individuels administrés en association à doses thérapeutiques équivalentes. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Posologie. **Adultes.** Chez les patients contrôlés actuellement par des doses thérapeutiques équivalentes d'acide acétylsalicylique, d'atorvastatine et de ramipril, le relais direct par Trinomia gélules est possible. Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale. Pour la prévention cardiovasculaire, la dose d'entretien cible de ramipril est de 10 mg une fois par jour. **Population pédiatrique.** Trinomia est contre-indiqué chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. **Populations particulières. Insuffisance rénale:** chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose quotidienne doit être déterminée en fonction de la clairance de la créatinine: si la clairance de la créatinine est ≥ 60 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 10 mg; si la clairance de la créatinine < 30 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 5 mg. Trinomia est contre-indiqué chez les patients sous hémodialyse et/ou présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). **Insuffisance hépatique:** Trinomia doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), l'arrêt de Trinomia est recommandé. De plus, la dose quotidienne maximale de ramipril chez ces patients est de 2,5 mg et le traitement ne doit être initié que sous supervision médicale étroite. Trinomia est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou évolutive. **Sujets âgés.** Chez les patients très âgés et frêles, le traitement doit être instauré avec prudence en raison du risque plus élevé d'effets indésirables. **Mode d'administration.** Voie orale. Trinomia doit être pris par voie orale, à raison d'une seule gélule par jour, de préférence après un repas. Trinomia doit être pris avec du liquide. La gélule doit être prise entière, sans être croquée ni écrasée. Elle ne doit pas être ouverte. Le système de fermeture garantit les propriétés pharmacologiques des substances actives. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Trinomia.

CONTRE-INDICATIONS. Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du Résumé de Caractéristiques du Produit, aux autres salicylés, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux autres IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou à la tartrazine. Hypersensibilité au soja ou à l'arachide. Antécédents de crises d'asthme ou d'autres réactions allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux autres antalgiques/anti-inflammatoires non stéroïdiens. Antécédents ou présence active d'un ulcère gastro-duodénal récurrent et/ou d'une hémorragie gastro-intestinale, ou autres types de saignements, tels que des hémorragies vasculaires cérébrales. Hémophilie et autres troubles hémorragiques. Insuffisance rénale et hépatique sévère. Patients sous hémodialyse. Insuffisance cardiaque sévère. Traitement concomitant par le méthotrexate à une dose ≥ 15 mg par semaine. Association de Trinomia à des médicaments contenant de l'alkaliskien est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²). Polyposose nasale associée à l'asthme induite ou exacerbée par l'acide acétylsalicylique. Hépatopathie active ou élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale. Grossesse et allaitement, et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées. Traitement concomitant par le tiranavir ou le ritonavir en raison du risque de rhabdomyolyse. Traitement concomitant par la ciclosporine en raison du risque de rhabdomyolyse. Antécédents d'angioedème (héritaire, idiopathique ou antécédents d'angioedème survenu avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI)). Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement. Sténose bilatérale sévère de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein unique. Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou présentant des états hémodynamiques instables. Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Il existe un risque de syndrome de Reye chez les enfants de moins de 16 ans présentant un syndrome fébrile, une grippe ou une varicelle. **EFFETS INDESIRABLES.** Résumé du profil de sécurité. Trinomia ne doit être utilisée que comme un traitement de substitution chez les patients suffisamment contrôlés avec les monocomposants administrés concomitamment à des doses thérapeutiques équivalentes. Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par l'aspirine sont les troubles gastro-intestinaux. Les ulcérations et hémorragies sont rares (moins de 1 cas pour 100). La perforation du tractus gastro-intestinal est très rare (moins de 1 cas pour 10000). Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou du sang dans votre vomi (signes d'hémorragie gastrique sévère). Les effets indésirables connus avec le traitement par ramipril comprennent une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les effets indésirables peu fréquents (moins de 1 cas pour 100) associés au traitement par ramipril incluent l'œdème de Quincke, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique. Une neutropénie et une agranulocytose surviennent rarement (moins de 1 cas pour 1000). L'apparition de myalgies (douleurs musculaires, spasmes musculaires, gonflement des articulations) est un effet indésirable fréquent du traitement par les statines. La myopathie et la rhabdomyolyse sont rares (moins de 1 cas pour 1000). La surveillance de la CK doit être envisagée dans le cadre de l'évaluation des patients présentant des taux de CK significativement élevés au départ (> 5 fois la LSN). Dans la base de données des études cliniques contrôlées versus placebo de l'atorvastatine menées chez 16066 patients (8755 patients traités par l'atorvastatine versus 7311 patients ayant reçu le placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients recevant l'atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables versus 4,0 % des patients recevant le placebo. Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, des élévations des transaminases sériques ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. En général, ces modifications ont été légères et transitoires et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Des élévations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques sont survenues chez 0,8 % des patients traités par l'atorvastatine. Ces élévations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Des taux sériques de créatine kinase (CK) supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par l'atorvastatine, soit une incidence similaire à celle observée dans les études cliniques d'autres d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Des taux supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été observés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: dysfonction sexuelle; dépression; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours; diabète; la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). Effets indésirables: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique.** Eosinophilie: Ramipril: Peu fréquent. Diminution du taux de leucocytes (incluant neutropénie ou agranulocytose), diminution du taux d'érythrocytes, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux de plaquettes (thrombopénie): Ramipril: Rare. Des hémorragies sévères pouvant dans certains cas engager le pronostic vital, par exemple des hémorragies cérébrales, ont été rapportées, en particulier chez les patients présentant une hypertension non équilibrée et/ou recevant un traitement anticoagulant concomitant: AAS: Rare. Des saignements, par exemple épistaxis, gingivorragie, saignements cutanés ou saignements de l'appareil génito-urinaire sont observés, avec un allongement éventuel du temps de coagulation. Cet effet peut durer 4 à 8 jours après l'ingestion: AAS: Rare. Thrombocytopénie: Atorvastatine: Rare. Insuffisance médullaire, pancytopenie, anémie hémolytique: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections gastro-intestinales.** Symptômes gastro-intestinaux tels que pyrosis, nausées, vomissements, douleurs gastriques et diarrhées: AAS: Très fréquent. Saignements digestifs mineurs (micro-saignements): AAS: Très fréquent. Dyspepsie, nausées, diarrhée: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Vomissements: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Troubles digestifs, gêne abdominale: Ramipril: Fréquent. Inflammation gastro-intestinale: Ramipril: Fréquent - AAS: Peu fréquent. Constipation: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Flatulence: Atorvastatine: Fréquent. Ulcères gastro-duodénaux: AAS: Peu fréquent. Saignements digestifs: AAS: Peu fréquent. Anémie ferriprive due aux saignements digestifs occultes en cas d'utilisation au long cours: AAS: Peu fréquent. Douleur abdominale supérieure et inférieure, éructation, pancréatite: Atorvastatine: Peu fréquent. Pancréatite (des cas d'issue fatale ont été rapportés très exceptionnellement avec les IEC), augmentation des enzymes pancréatiques, angioedème du grêle, douleurs abdominales hautes avec gastrite, constipation, sécheresse buccale: Ramipril: Peu fréquent. Glossite: Ramipril: Rare. Perforation d'un ulcère gastro-duodénal. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou des vomissements sanglants (signes d'hémorragie digestive grave): AAS: Très rare. Stomatite aphteuse: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Bronchospasme paroxystique, dyspnée sévère, rhinite, congestion nasale: AAS: Fréquent. Douleur laryngopharyngée, épistaxis: Atorvastatine: Fréquent. Toux irritative non productive, bronchite, sinusite, dyspnée: Ramipril: Fréquent. Bronchospasme incluant aggravation de l'asthme, congestion nasale: Ramipril: Peu fréquent. Infections et infestations. Rhinopharyngite: Atorvastatine: Fréquent. **Affections du système nerveux.** Céphalées: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Sensations vertigineuses: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Vertige, agueusie: Ramipril: Peu fréquent. Paresthésie, dysgueusie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Hypoesthésie, amnésie: Atorvastatine: Peu fréquent. Neuropathie périphérique: Atorvastatine: Rare. Tremblements, trouble de l'équilibre: Ramipril: Rare. Ischémie cérébrale incluant accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, diminution des capacités psychomotrices, sensations de brûlure, parosmie: Ramipril: Fréquence indéterminée. Céphalées, sensations vertigineuses, perte d'audition ou acouphènes, confusion mentale: AAS: Sans objet (peuvent être des symptômes de surdosage). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Éruption cutanée, en particulier maculo-papuleuse: Ramipril: Fréquent. Réactions cutanées: AAS: Peu fréquent. Urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie: Atorvastatine: Peu fréquent. Angioedème; très exceptionnellement, l'obstruction des voies aériennes due à l'angioedème peut être d'issue fatale; prurit, hyperhidrose: Ramipril: Peu fréquent. Angioedème, dermatite bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique: Atorvastatine: Rare. Dermite exfoliatrice, urticaire, onycholyse: Ramipril: Rare. Réaction de photosensibilité: Ramipril: Très rare. Érythème polymorphe: Ramipril: Fréquence indéterminée - AAS: Très rare. Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson: Ramipril: Fréquence indéterminée. Pemphigus, aggravation du psoriasis, dermatite psoriasiforme, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoidé, alopecie: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections du système immunitaire.** Réactions allergiques: Atorvastatine: Fréquent. Réactions d'hypersensibilité cutanées, digestives, gastro-intestinales et cardiovasculaires, en particulier chez les patients asthmatiques (avec éventuellement les symptômes suivants: diminution de la pression artérielle, dyspnée, rhinite, congestion nasale, choc anaphylactique, œdème de Quincke): AAS: Rare. Anaphylaxie: Atorvastatine: Très rare. Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, augmentation des anticorps antinucléaires: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections hépatobiliaires.** Hépatite: Atorvastatine: Peu fréquent. Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée: Ramipril: Peu fréquent. Cholestase: Atorvastatine: Rare. Ictère cholestatique, atteinte hépatocellulaire: Ramipril: Rare. Insuffisance hépatique: Atorvastatine: Très rare. Élévations des enzymes hépatiques aux tests sanguins: AAS: Très rare. Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytotylique (très exceptionnellement d'issue fatale): Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections du rein et des voies urinaires.** Diminution de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, polyurie, aggravation d'une protéinurie préexistante, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatininémie: Ramipril: Peu fréquent. Insuffisance rénale: AAS: Très rare. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Hyperglycémie: Atorvastatine: Fréquent. Augmentation de la kaliémie: Ramipril: Fréquent. Hypoglycémie: Atorvastatine: Peu fréquent - AAS: Très rare. Prise de poids: Atorvastatine: Peu fréquent. Anoréxie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Diminution de l'appétit: Ramipril: Peu fréquent. A faibles doses, l'acide acétylsalicylique diminue l'élimination de l'acide urique, ce qui peut provoquer des crises de goutte chez les patients prédisposés: AAS: Très rare. Diminution de la natrémie: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques.** Cauchemars, insomnie: Atorvastatine: Peu fréquent. Humeur déprimée, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil incluant somnolence: Ramipril: Peu fréquent. État confusionnel: Ramipril: Rare. Troubles de l'attention: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections oculaires.** Vision floue: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Troubles visuels: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Rare. Conjonctivite: Ramipril: Rare. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Acouphènes: Ramipril: Rare - Atorvastatine: Peu fréquent. Diminution de l'audition: Ramipril: Rare. Perte de l'audition: Atorvastatine: Très rare. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Myalgie, spasmes musculaires: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Douleurs dans les extrémités, gonflement articulaire, dorsalgies: Atorvastatine: Fréquent. Arthralgie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Cervicalgies, fatigue musculaire: Atorvastatine: Peu fréquent. Myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée par une rupture du tendon: Atorvastatine: Rare. Myopathie nécosante à médiation auto-immune: Atorvastatine: Fréquence indéterminée. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido: Ramipril: Peu fréquent. Gynécostomie: Ramipril: Fréquence indéterminée - Atorvastatine: Très rare. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Douleur thoracique, fatigue: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Pyrexie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Malaise, œdème périphérique: Atorvastatine: Peu fréquent. Asthénie: Ramipril: Rare - Atorvastatine: Peu fréquent. **Investigations.** Anomalies du bilan hépatique, augmentation du taux sanguin de créatine kinase: Atorvastatine: Fréquent. Leucocyturie: Atorvastatine: Peu fréquent. **Affections cardiaques.** Ischémie myocardique incluant angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdème périphérique: Ramipril: Peu fréquent. **Affections vasculaires.** Hypotension, hypotension orthostatique, syncope: Ramipril: Fréquent. Bouffées vasomotrices: Ramipril: Peu fréquent. Sténose vasculaire, hypoperfusion, vasculature: Ramipril: Rare. Syndrome de Raynaud: Ramipril: Fréquence indéterminée. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le site internet: www.afmps.be ou e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Ferrer Internacional, S.A. - Gran Via Carlos III, 94 - 08208, Barcelona - Espagne. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** BE469555 - BE469546 - BE469637. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** Date d'approbation: 09/2015. Sur prescription médicale.

		PP
TRINOMIA 100mg/20mg/2,5mg x 28 gélules	B	€ 15,16
TRINOMIA 100mg/20mg/2,5mg x 98 gélules	B	€ 32,98
TRINOMIA 100mg/20mg/5mg x 28 gélules	B	€ 17,08
TRINOMIA 100mg/20mg/5mg x 98 gélules	B	€ 37,74
TRINOMIA 100mg/20mg/10mg x 28 gélules	B	€ 21,05
TRINOMIA 100mg/20mg/10mg x 98 gélules	B	€ 47,57

LA SIMPLICITÉ AU COEUR DE LA PRÉVENTION SECONDAIRE



98 GÉLULES DISPONIBLE



trinomia
acetylsalicylic acid • atorvastatin • ramipril

La 1^{ère} polypill pour une adhérence améliorée
en prévention secondaire cardiovasculaire

NOUVEAU

THERABEL

FORZATEN®



FORZATEN/HCT®



S O M M A I R E

Vaisseaux Coeur Poumons

Mensuel - 10x par an
(Editions spéciales incluses)

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

RÉDACTEUR INVITÉ
F Heller

COMITE DE REDACTION

L Bossaert,
E Coche,
F Colardyn,
P Damas,
W De Backer,
JP Degaute,
L Delaunois,
M Demedts,
A de Meester,
P Dendale,
M De Pauw,
W Desmet,
D Duprez,
O Gurné,
C Hermans,
S Janssens,
R Sergysels,
J Staessen,
E Stevens,
RTavernier,
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 diag-
nostiques ou thérapeutiques
recommandées.



EDITORIAL

- 3 **Les 5 révolutions du cœur périnéal**
Dominique-Jean Bouilliez

CARDIOLOGIE

- 10 **20 ans de cardiologie pédiatrique**
Stéphane Moniotte (Clin Univ St-Luc, UCL, Bruxelles)
- 10th *Belgian Heart Rhythm Meeting* (BeHRA), Bruxelles, 6-7 octobre 2016
- 21 **Saignements gastro-intestinaux chez le patient âgé sous traitement AC pour FA**
Jean-Yves Hindlet, d'après les exposés de Filip Baert (AZ Delta; Roeselare),
Philippe Hainaut (Clin Univ St-Luc, UCL, Bruxelles), John Camm (Imperial College, London)
- 10th *Belgian Heart Rhythm Meeting* (BeHRA), Bruxelles, 6-7 octobre 2016
- 30 **Bienvenue sur les ondes de la BeHRA**
Philippe Mauclet

ÉPIDÉMIO-STATISTIQUE

- 34 Il n'est jamais trop tard pour apprendre à (bien) lire...
Les essais croisés
Justine Slomian, Pr Olivier Bruyère (CHU Sart Tilman, ULg)

MÉTABOLISME

- 39 **La thérapie cellulaire du diabète: le point sur les actualités**
Philippe A. Lysy (Clin Univ St Luc, UCL, Bruxelles)
- 52^e congrès annuel de l'*European Association for the Study of Diabetes*,
Munich, 12-16 septembre 2016
- 49 **Échos de l'EASD (2^e partie)**
Philippe Mauclet



S O M M A I R E

52 **Interactions médicaments-pamplemousse: conséquences cliniques et pharmacocinétiques**

Antonelle Pardo, Pierre Duez, Martine Generet, Serge Sténuit
(Université de Mons; Hôpital Civil Marie Curie, CHU de Charleroi)

52^e congrès annuel de l'*European Association for the Study of Diabetes*,
Munich, 12-16 septembre 2016

56 **Antidiabétiques: inhiber la DPP4 ou la SGLT2?**

Jean-Yves Hindlet, d'après un exposé de André Scheen (CHU Sart Tilman, ULg)

PNEUMOLOGIE

Congrès annuel de la Société Européenne de Pneumologie, Londres,
3-7 septembre 2016

62 **Brexit, but shining ERS!**

Jean-Yves Hindlet et Jean-Claude Lemaire

68 **Tabagisme passif: les méfaits sur la santé de l'enfant**

Françoise Vermeulen (Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles)

16^e journée du Cercle de Pneumo-Allergologie de Langue Française,
Houtain-Le-Val, 1^{er} octobre 2016

73 **L'asthme à l'ère des traitements ciblés**

Philippe Mauclet, d'après un exposé de Charles Pilette
(Clin Univ St-Luc, UCL, Bruxelles)

HÉMATOLOGIE

78 **Santé des réfugiés**

Quel bilan? Quel suivi? Quel dépistage? Des défis multiples

Dominique-Jean Bouilliez

82 **AGENDA**

NOUVEAU EN BPCO

Duaklir[®]Genuair[®]
aclidinium/formoterol

UN CONTRÔLE PROUVÉ
DES SYMPTÔMES DURANT
LA NUIT, LE MATIN
ET LA JOURNÉE.¹⁻⁴

	Doses	Prix Public	Co-pay VIPO	Co-pay Actifs
Duaklir Genuair	60	€ 55,28	€ 7,80	€ 11,80
Duaklir Genuair	180	€ 147,24	€ 7,80	€ 11,80

NOUVEAU
EN BPCO



EGALEMENT DISPONIBLE EN GRAND EMBALLAGE

INFORMATIONS ESSENTIELLES - 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. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Duaklir Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes poudre pour inhalation **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque dose délivrée (la dose délivrée à l'embout buccal) contient 396 microgrammes de bromure d'aclidinium (soit 340 microgrammes d'aclidinium) et 11,8 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, correspondant à une dose mesurée de 400 microgrammes de bromure d'aclidinium (soit 343 microgrammes d'aclidinium) et une dose mesurée de 12 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. **Excipient(s) à effet notoire** : Chaque dose délivrée contient environ 11 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation. Poudre blanche ou quasi blanche dans un inhalateur blanc avec un compteur de doses intégré et un bouton d'administration orange. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Duaklir Genuair est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose recommandée est une inhalation de Duaklir Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes deux fois par jour. En cas d'oubli d'une prise, elle doit être administrée le plus tôt possible et la dose suivante doit être administrée à l'horaire habituel. Une dose double ne doit pas être prise pour compenser une dose oubliée. **Sujets âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux (voir la rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les insuffisants hépatiques (voir la rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Duaklir Genuair chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans dans l'indication de BPCO. **Mode d'administration** Voie inhalée. Les patients doivent recevoir des instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif. Pour des instructions détaillées, veuillez consulter la notice du patient. Les patients doivent être conseillés de les lire attentivement. **Vue d'ensemble des instructions d'utilisation de Duaklir Genuair** Pour utiliser l'inhalateur Genuair, deux étapes doivent être accomplies par les patients après avoir retiré le capuchon. Les patients doivent tenir l'inhalateur Genuair horizontalement, l'embout buccal vers eux et le bouton orange vers le haut. **ÉTAPE 1** Les patients doivent APPUYER à fond sur le bouton orange (image 1) puis le RELÂCHER (image 2). Rappeler aux patients de NE PAS CONTINUER À MAINTENIR LE BOUTON ORANGE ENFONCÉ. Les patients doivent vérifier que la fenêtre de contrôle est verte. Cela signifie que l'inhalateur est prêt à être utilisé (image 3). **SI LA FENÊTRE DE CONTRÔLE COLORÉE RESTE ROUGE, LES PATIENTS DOIVENT RÉPÊTER LES PHASES APPUYER ET RELÂCHER (VOIR ÉTAPE 1).** **ÉTAPE 2** Les patients doivent inspirer FORTEMENT et PROFONDEMENT à travers l'embout buccal (image 4). Les patients doivent continuer à inspirer même après avoir entendu le « clic » de l'inhalateur. Les patients doivent vérifier que la fenêtre de contrôle est passée du vert au rouge, ce qui confirme qu'ils ont inspiré correctement la dose (image 5). **SI LA FENÊTRE DE CONTRÔLE COLORÉE EST TOUJOURS VERTE, LES PATIENTS DOIVENT DE NOUVEAU INHALER FORTEMENT ET PROFONDEMENT À TRAVERS L'EMBOUT BUCCAL (VOIR ÉTAPE 2).** Rappeler aux patients qu'après avoir retiré l'inhalateur Genuair de leur bouche ils doivent retenir leur respiration aussi longtemps que possible sans inconfort, puis expirer lentement par le nez. Après l'inhalation, les patients doivent penser à replacer le capuchon protecteur. Certains patients peuvent ressentir un goût légèrement sucré ou amer, selon le patient, en inhalant le médicament. Le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire s'il ne ressent aucun goût après l'inhalation. L'inhalateur Genuair est équipé d'un compteur de doses qui montre approximativement combien il reste de doses dans l'inhalateur. Chaque inhalateur Genuair délivrera au moins 30 ou 60 doses, en fonction de la présentation. Lorsqu'une bande à rayures rouges apparaît dans le compteur de doses, cela signifie que la dernière dose est proche et qu'il faut donc se procurer un nouvel inhalateur Genuair. Lorsque la dernière dose a été préparée pour l'inhalation, le bouton orange ne reviendra pas en position haute et restera bloqué en position médiane. La dernière dose peut quand même être inspirée mais après cela, l'inhalateur Genuair ne peut plus être réutilisé et le patient doit utiliser un nouvel inhalateur Genuair. Il n'est pas nécessaire de nettoyer l'inhalateur Genuair. Toutefois, au cas où il faille le nettoyer, il convient de procéder en essuyant l'extérieur de l'embout buccal avec un mouchoir ou une serviette en papier sèche. Rappeler au patient de NE JAMAIS utiliser d'eau pour nettoyer l'inhalateur Genuair, cela pourrait détériorer le produit médicamenteux. **4.3 Contre indications** Hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Duaklir Genuair et ses composants individuels. **Synthèse du profil de sécurité** L'expérience en termes de sécurité avec Duaklir Genuair comprenait l'exposition à la dose thérapeutique recommandée pendant une durée allant jusqu'à 12 mois. Les effets indésirables associés à Duaklir Genuair étaient similaires à ceux des composants individuels. Etant donné que Duaklir Genuair contient de l'aclidinium et du formotérol, le type et la sévérité des effets indésirables associés à chaque composant peuvent être attendus avec Duaklir Genuair. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec Duaklir Genuair étaient les nasopharyngites (7,9%) et les céphalées (6,8%). **Tableau de synthèse des effets indésirables** Le programme de développement clinique de Duaklir Genuair a

été mené chez des patients atteints de BPCO modérée ou sévère. Au total, 1 222 patients ont été traités avec Duaklir Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes. Les fréquences attribuées aux effets indésirables sont basées sur les taux d'incidence bruts observés avec Duaklir Genuair 340 microgrammes/12 microgrammes dans l'analyse groupée des études cliniques de phase III contrôlées contre placebo d'une durée d'au moins six mois. La fréquence des effets indésirables est définie selon 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).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme usuel
Infections and infestations	Fréquent	Nasopharyngite ¹ , Infection urinaire ¹ , Sinusite ² , Abscès dentaire ³
Affections du système immunitaire	Rare Fréquence indéterminée	Hypersensibilité ⁴ Angio œdème ⁴ , Réaction anaphylactique ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent Peu fréquent	Hypokaliémie ⁵ Hyperglycémie ⁶
Affections psychiatriques	Fréquent Peu fréquent	Insomnie ⁷ , Anxiété ² Agitation ³
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent	Céphalée ⁸ , Étourdissements ¹ , Tremblements ² Dysgueusie ⁹
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble ²
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie ³ , QTc allongé à l'électrocardiogramme ² , Palpitations ³
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Peu fréquent Rare	Toux ³ Pharynite ² , Irritation de la gorge ³ Bronchospasme, notamment paradoxal ¹
Affections gastro intestinales	Fréquent Peu fréquent	Diarrhée ³ , Nausée ³ , Sécheresse buccale ² Stomatite ³
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Peu fréquent	Éruption cutanée ³ , Prurit ³
Affections musculo squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie ³ , Spasmes musculaires ²
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire ³
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Cœdème périphérique ³
Investigations	Fréquent Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine ¹ Augmentation de la tension artérielle ³

¹ Effets indésirables observés avec Duaklir Genuair, mais non rapportés dans le RCP des composants individuels ² Effets indésirables observés avec Duaklir Genuair, et rapportés dans le RCP d'au moins un des composants individuels ³ Effets indésirables rapportés dans le RCP d'au moins un des composants individuels, mais rapporté avec Duaklir Genuair 340/12 microgrammes à une incidence moindre ou comparable à celle du placebo. ⁴ Effets indésirables rapportés dans le RCP d'au moins un des composants individuels, mais non observés avec Duaklir Genuair 340/12 microgrammes ; catégorie de fréquence selon la rubrique 'Effets indésirables' du Résumé des caractéristiques du produit des composants individuels. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@afgg-afmps.be Luxembourg, Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/14/964/001; EU/1/14/964/002; EU/1/14/964/003 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 08/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.



FORTEMENT et PROFONDEMENT à travers l'embout buccal (image 4). Les patients doivent continuer à inspirer même après avoir entendu le « clic » de l'inhalateur. Les patients doivent vérifier que la fenêtre de contrôle est passée du vert au rouge, ce qui confirme qu'ils ont inspiré correctement la dose (image 5). **SI LA FENÊTRE DE CONTRÔLE COLORÉE EST TOUJOURS VERTE, LES PATIENTS DOIVENT DE NOUVEAU INHALER FORTEMENT ET PROFONDEMENT À TRAVERS L'EMBOUT BUCCAL (VOIR ÉTAPE 2).** Rappeler aux patients qu'après avoir retiré l'inhalateur Genuair de leur bouche ils doivent retenir leur respiration aussi longtemps que possible sans inconfort, puis expirer lentement par le nez. Après l'inhalation, les patients doivent penser à replacer le capuchon protecteur. Certains patients peuvent ressentir un goût légèrement sucré ou amer, selon le patient, en inhalant le médicament. Le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire s'il ne ressent aucun goût après l'inhalation. L'inhalateur Genuair est équipé d'un compteur de doses qui montre approximativement combien il reste de doses dans l'inhalateur. Chaque inhalateur Genuair délivrera au moins 30 ou 60 doses, en fonction de la présentation. Lorsqu'une bande à rayures rouges apparaît dans le compteur de doses, cela signifie que la dernière dose est proche et qu'il faut donc se procurer un nouvel inhalateur Genuair. Lorsque la dernière dose a été préparée pour l'inhalation, le bouton orange ne reviendra pas en position haute et restera bloqué en position médiane. La dernière dose peut quand même être inspirée mais après cela, l'inhalateur Genuair ne peut plus être réutilisé et le patient doit utiliser un nouvel inhalateur Genuair. Il n'est pas nécessaire de nettoyer l'inhalateur Genuair. Toutefois, au cas où il faille le nettoyer, il convient de procéder en essuyant l'extérieur de l'embout buccal avec un mouchoir ou une serviette en papier sèche. Rappeler au patient de NE JAMAIS utiliser d'eau pour nettoyer l'inhalateur Genuair, cela pourrait détériorer le produit médicamenteux. **4.3 Contre indications** Hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Duaklir Genuair et ses composants individuels. **Synthèse du profil de sécurité** L'expérience en termes de sécurité avec Duaklir Genuair comprenait l'exposition à la dose thérapeutique recommandée pendant une durée allant jusqu'à 12 mois. Les effets indésirables associés à Duaklir Genuair étaient similaires à ceux des composants individuels. Etant donné que Duaklir Genuair contient de l'aclidinium et du formotérol, le type et la sévérité des effets indésirables associés à chaque composant peuvent être attendus avec Duaklir Genuair. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec Duaklir Genuair étaient les nasopharyngites (7,9%) et les céphalées (6,8%). **Tableau de synthèse des effets indésirables** Le programme de développement clinique de Duaklir Genuair a

AstraZeneca

1. Singh D et al., BMC Pulm Med. 2014; 14: 178
 2. D'Urzo A et al., Respir Res. 2014; 14:123.
 3. SmPC Duaklir Genuair (340/12), latest edition.
 4. Bateman et al., Respir Res. 2015; 16(1): 92

Duaklir[®]Genuair[®]
aclidinium/formoterol



20 ans de cardiologie pédiatrique

Stéphane Moniotte

Service de Cardiologie pédiatrique, Clin. Univ. Saint-Luc, Bruxelles, UCL

Chaque année en Belgique, environ 1.000 enfants naissent porteurs d'une malformation cardiaque, et plus ou moins la moitié d'entre eux nécessitent un traitement. L'excellence dans la prise en charge et le traitement des malformations congénitales et acquises de l'enfant est le fruit d'une longue évolution de cette sous-spécialité médicale fascinante.

La cardiologie pédiatrique est en réalité une sous-spécialité très récente, apparue seulement dans la deuxième moitié du vingtième siècle. Avant l'amélioration des techniques chirurgicales et de la réanimation du nouveau-né, la grande majorité des patients nés avec une malformation cardiaque significative était malheureusement destinée à décéder dans les jours, les semaines ou les mois suivant la naissance.

Depuis 1936, date à laquelle le Dr Maude Abbott de Montréal a publié ses merveilleux atlas anatomiques sous les auspices de l'*American Heart Association* (Figure 1) (1), la compréhension de l'embryologie et l'imagerie de l'anatomie des différentes malformations ont fait un formidable bon en avant.

Les années 50 sont celles des premières corrections chirurgicales à cœur ouvert aux Etats-Unis, suite à la mise au point et l'utilisation avec succès de la technique de la circulation extracorporelle (CEC) par le chirurgien Walton Lillehey et son équipe, en 1955 (Minneapolis) (2).

Le 25 janvier 1958, la couverture de Paris-Match est dédiée à la première correction chirurgicale en France d'une malformation cardiaque chez un enfant, la petite Danielle, opérée d'une communication inter-auriculaire à l'âge de 7 ans (Figure 2). Les images tirées de ce magazine illustrent les moyens techniques utilisés à l'époque et permettent de se rendre compte des progrès réalisés depuis lors. La taille de la pompe de CEC est impressionnante et son fonctionnement requiert la présence de l'ingénieur qui l'a conçue. Treize donneurs de sang, dont 5 venus d'Outre-Atlantique vu la pénurie de donneurs, auront été nécessaires pour donner leur sang dans les 3 heures qui précèdent la chirurgie.

Depuis cette époque, des progrès remarquables ont transformé les malformations cardiaques dites incurables en affections reconnues et traitées en routine, conduisant le plus souvent à l'espérance d'une vie normale. Dès les années '50, les palliations et les traitements chirurgicaux de certaines malfor-

mations par chirurgie «à cœur fermé» ont été proposés. Il faudra attendre les années '60 pour que les chirurgies à cœur ouvert se généralisent, grâce au perfectionnement des techniques de circulation extra-corporelle. Dans les années '70, l'arrêt circulatoire et l'hypothermie profonde allaient ouvrir la voie nécessaire à la chirurgie réparatrice de la plupart des cardiopathies malformatives, y compris chez le jeune enfant.

L'éventail des possibilités de traitement s'est enfin enrichi, à la fin des années '80, des techniques du cathétérisme interventionnel. Celui-ci permet, grâce à l'introduction de divers cathéters dans le cœur via les vaisseaux sanguins, de fermer des communications anormales, d'élargir des communications indispensables, de dilater des vaisseaux et des valves, etc. La septostomie inter-auriculaire, qui permet d'élargir une communication entre les oreillettes, est réalisée en 1967 pour la première fois en Belgique à l'UCL par le Professeur Vliers, un an après la description de la technique par le Dr Rashkind aux Etats-Unis (3).

Figure 1: Planches et couverture extraites de la publication *The Atlas of Congenital Heart Disease* publié en 1936, qui restera longtemps un ouvrage de référence en chirurgie cardiaque pédiatrique. ▼

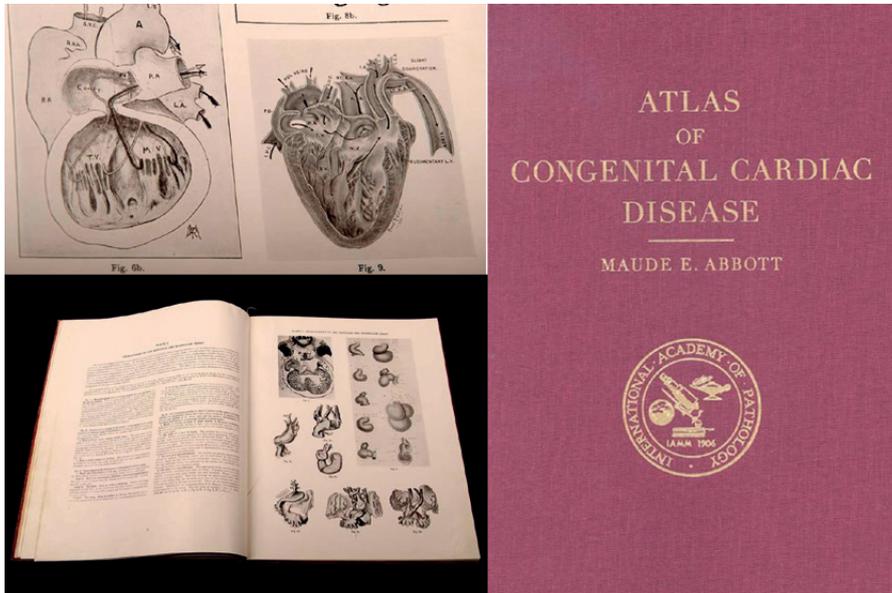


Figure 2: Couverture de *Paris-Match* dédiée à la première correction chirurgicale en France d'une malformation cardiaque chez un enfant. *Paris Match* 25 janvier 1958. ▼



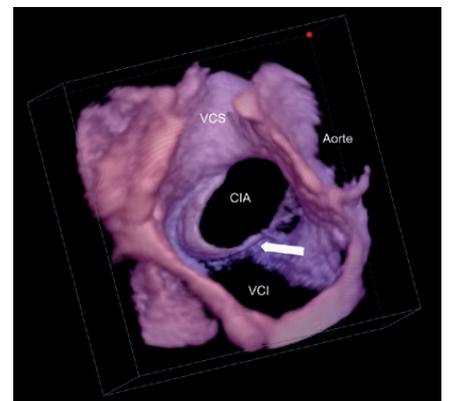
Dans cette revue des 20 dernières années de cardiologie pédiatrique clinique, nous proposons de revoir les progrès de cette spécialité qui ont permis l'amélioration constante de la prise en charge des patients.

Le diagnostic anténatal

La prise en charge des cardiopathies congénitales à révélation néonatale a été révolutionnée par la possibilité d'en faire le diagnostic *in utero*. Apparu au début des années 1970, le diagnostic anténatal par échocardiographie-Doppler, permet aujourd'hui un diagnostic précis dans la majorité des cas. L'amélioration de la qualité de l'imagerie obtenue ces 20 dernières années est le facteur principal responsable de ce progrès diagnostique (4).

En l'absence de diagnostic anténatal, le fœtus puis le nouveau-né atteint de cardiopathie grave suit un parcours semé d'embûches. La grossesse se poursuit en l'absence de diagnostic avec un risque de mort fœtale *in utero*. Après un accouchement

Figure 3: Echocardiographie tridimensionnelle chez un patient présentant une communication inter-auriculaire (CIA). Ce type d'imagerie permet de bien apprécier les contours du défaut et de préciser la taille des berges de la CIA auxquelles la prothèse déployée par voie percutanée pourrait être accrochée. Chez ce patient, la berge inférieure proche de la veine cave inférieure (VCI) semble fine et un peu déficiente (flèche). ►



dans une maternité générale, le diagnostic est suspecté plus ou moins rapidement en fonction de la gravité des symptômes et le nouveau-né est transféré dans un centre de référence en cardiologie pédiatrique, où le diagnostic est confirmé et précisé. Durant toute cette période, le risque de mortalité néonatale peut être élevé en fonction de la gravité de la cardiopathie.

La possibilité du diagnostic anténatal modifie ce parcours. D'une part, une interruption de grossesse peut être discutée si la cardiopathie est jugée non réparable. D'autre part, l'accouchement peut être programmé dans

un centre spécialisé où la prise en charge médicale et chirurgicale peut être assurée dès la naissance. Un exemple typique pour lequel ces principes ont été démontrés est la transposition simple des gros vaisseaux, qui nécessite une prise en charge médico-chirurgicale précoce du patient.

Il importe donc de poursuivre les efforts déjà entrepris pour augmenter le pourcentage de cardiopathies diagnostiquées en période prénatale et d'organiser la possibilité de transfert *in utero* et de prise en charge obstétricale et cardiologique dans un centre spécialisé.



CARDIOLOGIE

Imagerie des cardiopathies congénitales

Alors que l'angiographie biplan avait permis le diagnostic anatomique et l'étude fonctionnelle de la majorité des cardiopathies dans les années '70 et '80, le développement de l'échocardiographie transthoracique en mode M, puis en 2D et Doppler couleur, a grandement facilité la description des critères morphologiques précis caractérisant le spectre complet des malformations cardiaques congénitales. Rapidement, l'échographie a remplacé le cathétérisme diagnostique comme outil diagnostique de première ligne, et les chirurgies cardiaques ont été planifiées uniquement sur base des résultats de l'échographie transthoracique réalisée au lit du malade.

Plus récemment, l'échographie cardiaque s'est encore affinée, avec l'apparition de l'échocardiographie 3D (tridimensionnelle, **Figure 3**), particulièrement utile dans l'évaluation des valvulopathies et des shunts intracardiaques, et de l'échographie transœsophagienne. Cette dernière est aujourd'hui réalisable même chez des enfants de très petit poids (2-3kg), permettant l'évaluation peropératoire des patients, et réduisant drastiquement le nombre de ré-interventions précoces.

Parmi les nouvelles modalités d'imagerie apparues au cours des 20 dernières années, citons également l'angioscan cardiaque et le coroscanner, l'IRM cardiaque, l'échocardiographie de stress, le Doppler tissulaire, le PET Scan et l'échographie intravasculaire (5). Ces techniques diagnostiques, utilisées seules ou combinées, nous permettent actuellement de préciser de façon très fine la morphologie cardiaque, la fonction systolique et diastolique biventriculaire, ainsi que la perfusion et la viabilité myocardique. Le développement

de la résonance magnétique nucléaire est particulièrement récent et relevant en cardiologie pédiatrique, grâce à l'évaluation morphologique et combinée que permet la technique, malgré son caractère non-invasif et non irradiant (**Figure 4**) (6-7). Cette approche permet également la création de modèles tridimensionnels utiles dans la planification de certaines interventions

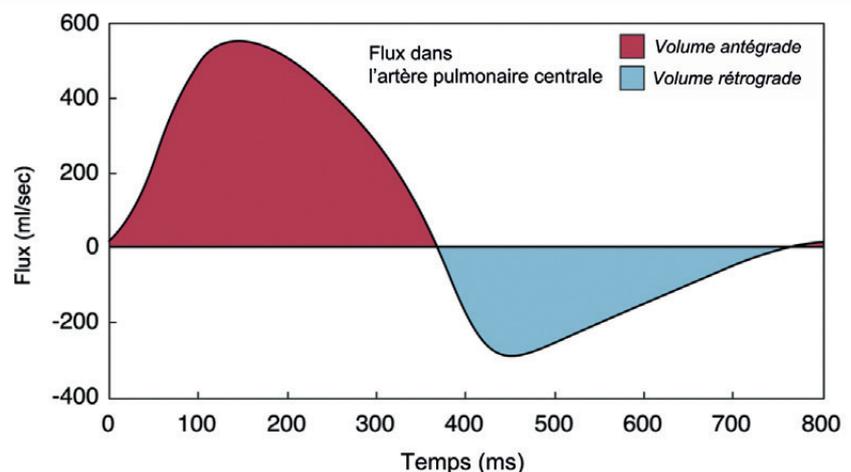
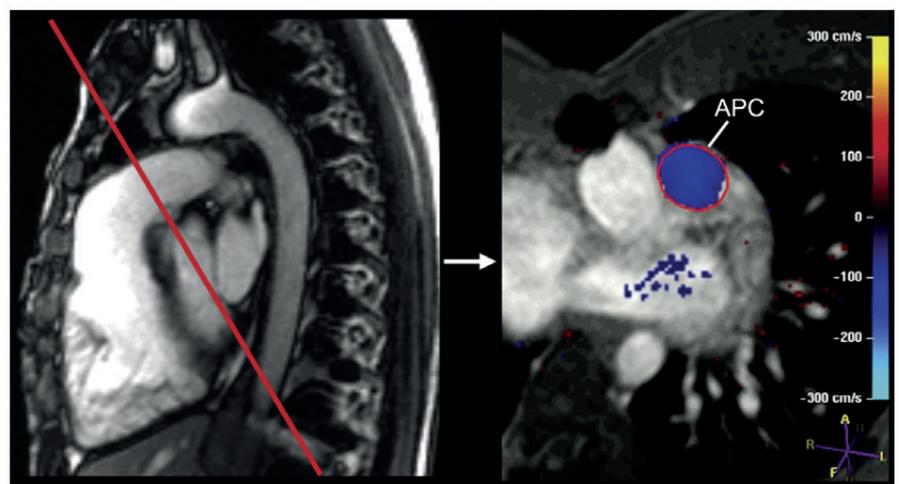
chez les patients porteurs de cardiopathies complexes (**Figure 5**).

Comme évoqué plus haut, l'échocardiographie foetale s'est elle aussi très fortement développée, et permet aujourd'hui d'offrir aux patientes des données diagnostiques, des conseils prénataux et une prise en charge de qualité.

> Suite en page 15

Figure 4:

Quantification du flux dans l'artère pulmonaire centrale d'un patient opéré d'une Tétralogie de Fallot présentant une insuffisance pulmonaire sévère. Le plan nécessaire pour l'imagerie est perpendiculaire à l'artère pulmonaire centrale proximale (en haut à gauche). Carte de vitesse obtenue, avec la région d'intérêt tracée en bleu autour du signal de flux correspondant à l'artère pulmonaire centrale (en haut à droite). Le flux sanguin mesuré aux différents temps du cycle cardiaque est montré dans le panneau inférieur. Le volume et la direction de ce flux sont déterminés en post-processing et la fraction de régurgitation pulmonaire est calculée en divisant le volume rétrograde par le volume antérograde. Ce patient présente une insuffisance pulmonaire sévère, avec une fraction de régurgitation mesurée à 44% (Adapté de la référence 5; Valente AM et al. (J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27:111-41). ▼



Praxbind® 2,5 g / 50 ml
x 2 flacons: 2.535,16€

Pradaxa® 150 mg x 60 gél -
110 mg x 60 gél: 86,26€

Pradaxa® 150 mg x 180 gél -
110 mg x 180 gél: 240,83€

VOTRE PRÉVOYANCE, LEUR AVENIR.



L'assurance d'un profil
de sécurité et d'efficacité
entièrement validé¹⁻¹²



La garantie
d'une neutralisation
immédiate¹³



Pradaxa®
dabigatran etexilate

Praxbind®
idarucizumab

Boucler la boucle

PRADAXA® LE SEUL ANTICOAGULANT ORAL AVEC UN AGENT NEUTRALISANT
SPÉCIFIQUE DISPONIBLE PARTOUT ET REMBOURSÉ EN BELGIQUE¹³⁻¹⁶

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 Praxbind® 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque mL de solution injectable/pour perfusion contient 50 mg d'idarucizumab. Chaque flacon de 50 mL contient 2,5 g d'idarucizumab. L'idarucizumab est produit par la technologie d'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois. **Excipients à effet notoire:** Chaque flacon de 50 mL contient 2 g de sorbitol et 25 mg de sodium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable/pour perfusion. Solution translucide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Praxbind est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise : -Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes -En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Réservé à l'usage hospitalier. **Posologie** La dose recommandée de Praxbind est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL). Chez un sous groupe de patients, la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre et l'allongement concomitant des tests de coagulation ont été constatés jusqu'à 24 heures après l'administration d'idarucizumab. L'administration d'une deuxième dose de 5 g de Praxbind peut être envisagée dans les cas suivants: -réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation, ou -lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé, ou -patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés. Les paramètres de coagulation pertinents sont le temps de céphaline activé (TCA), le temps de thrombine diluée (TTd) ou le temps d'écarine (ECT). La posologie quotidienne maximale n'a pas été recherchée. **Reprise du traitement antithrombotique** Le traitement par Pradaxa (dabigatran etexilate) peut être réintroduit 24 heures après l'administration de Praxbind si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue. Après l'administration de Praxbind, un autre traitement antithrombotique (héparines de bas poids moléculaire, par exemple) peut être commencé à tout moment si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue. L'absence de traitement antithrombotique expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie ou affection sous jacente. **Patients insuffisants rénaux** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. L'atteinte de la fonction rénale n'a pas modifié l'effet de réversion de l'idarucizumab. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques. **Patients âgés** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Praxbind chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie intraveineuse. Praxbind (2 x 2,5 g/50 mL) est administré par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus. Pour des instructions d'utilisation et de manipulation supplémentaires, se reporter à la rubrique 6.6 du Résumé des Caractéristiques du Produit. **CONTRE INDICATIONS** Aucune. **EFFETS INDÉSIRABLES** La sécurité d'emploi de Praxbind a été évaluée chez 224 volontaires sains ainsi que chez 123 patients dans un essai de Phase III en cours, présentant des saignements non contrôlés ou nécessitant une intervention chirurgicale ou des procédures d'urgence et qui recevaient un traitement par Pradaxa (dabigatran etexilate). Aucun effet indésirable n'a été identifié. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via : -Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@afgg-afmps.be -Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/15/1056/001 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION** 11/2015 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles.

RÉFÉRENCES [1] Connolly SJ, Michael MD, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2009 Sep 17; 361:1139-1151 [Erratum: *NEJM* 2010 Nov 4; 363:1875-1876 and *NEJM* 2014 Oct 9; 371(15):1464-1465]. [2] Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013 Jul 16; 128(3):237-243. [3] Alpers AN, Keshishian A, Xie L et al. Early comparison of major bleeding, stroke and associated medical costs among treatment-naïve non-valvular atrial fibrillation patients initiating apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin. *Blood* 2015 Dec 3; 126(23):745. [4] Deitelzweig S, Bruno A, Trocio J et al. An early evaluation of bleeding-related hospital readmissions among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. *Curr Med Res Opin* 2016 Jan 1; 32(3):573-582. [5] Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015 Jan 13; 131(2):157-164. [6] Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014 Jul; 127(7):650-656. [7] Larsen TB, Rasmussen LH, Rasmussen-Gorst A et al. Myocardial ischemic events in real world patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 2014; 127:329-336.e4. [8] Lauffenburger JC, Farley JF, Gehl AK et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(4):e001798. [9] Lin I, Masseria C, Mardekian J et al. Real-world bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: analysis of electronic health records. Poster presented at: European Society of Cardiology Congress; August 29-September 2, 2015; London, UK. [10] Seeger JD, Bykov K, Bartels DB et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2016; 8:1-13. [Epub ahead of print]. [11] Tepper P, Mardekian J, Masseria C et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 30, 2015; London, UK. [12] Villines TC, Schnee J, Fraeman K et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost* 2016; 8:1-9. [Epub ahead of print]. [13] Praxbind® RCP. [14] Lixiana® RCP. [15] Xarelto® RCP. [16] Eliquis® RCP.

DENOMINATION DU MEDICAMENT Pradaxa 150 mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Gélule composée d'une coiffe opaque blanc clair et d'un corps opaque de couleur crème de taille O, rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R 150 ». **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FAV) et présentant un ou plusieurs facteurs(r) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) *Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FAV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA)* La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours. **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)** La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation approfondie des bénéfices du traitement par rapport au risque de saignement. Une courte durée de traitement (au moins 3 mois) doit être basée sur les facteurs de risque transitoire (par exemple, chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être basées sur les facteurs de risque permanents ou la présence de formes idiopathiques de TVP ou d'EP. **Prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP** Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour : - patients âgés de 80 ans ou plus - patients traités de façon concomitante par du vérapamil Pour les groupes suivants, la dose quotidienne de Pradaxa de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement - Patients âgés de 75 à 80 ans - Patients présentant une insuffisance rénale modérée - Patients présentant une gastrite, une oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien - Autres patients présentant un risque augmenté de saignement. Pour la TVP/EP, la recommandation relative à l'utilisation de Pradaxa à la dose de 220 mg, administrée sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour, est basée sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique. Voir ci-dessous. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale ou pour la TVP/EP. **Sujets âgés (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** La dose quotidienne chez les patients âgés de 75 à 80 ans est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé. La dose quotidienne chez les patients de 80 ans ou plus doit être de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population. L'insuffisance rénale étant fréquente chez les patients âgés (>75 ans), la fonction rénale doit être évaluée en calculant la ClCr avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Au cours du traitement, la fonction rénale doit également être évaluée au minimum une fois par an chez les patients traités par Pradaxa et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) (voir rubrique « Contre-indications »). **Patients présentant un risque hémorragique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Les patients présentant un risque hémorragique accru doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie). Le médecin pourra envisager une adaptation de la dose après l'évaluation du bénéfice et du risque potentiel chez un patient donné. Un test de coagulation peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. En cas d'exposition excessive au dabigatran chez des patients à risque hémorragique élevé, une dose de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, est recommandée. Le traitement doit être arrêté en cas de saignement cliniquement persistant. Une dose de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur. **Évaluation de la fonction rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Pour tous les patients : Avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (voir rubrique « Contre-Indications »). Pradaxa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments). Exigences supplémentaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans : La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par Pradaxa au minimum une fois par an et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments par exemple). La méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) lors du développement clinique de Pradaxa était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : « Si la créatininémie est exprimée en $\mu\text{mol/L}$, $1.23 \times (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \times (0.85 \text{ pour les femmes})$ créatininémie [$\mu\text{mol/L}$] ». Si la créatininémie est exprimée en mg/dL , $(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \times (0.85 \text{ pour les femmes})$ $72 \times \text{créatininémie [mg/dL]}$ Cette méthode est recommandée pour évaluer la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Pradaxa. **Populations particulières** **Insuffisance rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (voir rubrique « Contre-indications »). Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 30-50 mL/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), la dose recommandée de Pradaxa est également de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose de Pradaxa à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, devra être envisagée. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale. **Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) (amlodipine, quinidine ou vérapamil) (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'amlodipine ou la quinidine. La posologie doit être réduite à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et vérapamil. Dans ce cas, Pradaxa et le vérapamil doivent être pris simultanément. **Poids (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire, mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients pesant moins de 50 kg. Sexe (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. **Insuffisance hépatique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des principales études. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique Contre-indications). **Changement de traitement (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran etexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale. **Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa** Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et d'administrer le dabigatran etexilate O à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse). **Passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK)** L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit : -ClCr \geq 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate -ClCr $>$ 30 -< 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate. Pradaxa pouvant augmenter l'INR, l'INR reflète davantage l'effet des AVK lorsque Pradaxa aura été interrompu pendant au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence. **Passage des AVK à Pradaxa.** Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran etexilate peut être administré dès que l'International Normalized Ratio (INR) est $<$ 2,0. **Cardioversion (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Les patients peuvent rester sous dabigatran etexilate lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. **Population pédiatrique (prévention des AVC/ES liés à la FA) II** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Pradaxa dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FAV. **Population pédiatrique (TVP/EP)** La sécurité et l'efficacité de Pradaxa chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont présentées dans la rubrique « Effets indésirables », mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Dose oubliée (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran etexilate oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. **Mode d'administration (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)** Les gélules de Pradaxa peuvent être prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement. **CONTRE-INDICATIONS** -Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (« Liste des excipients ») du RCP. -Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses recommandées au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel -Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie -Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dorzolamide -Porteur de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant **EFFETS INDESIRABLES Résumés du profil de sécurité d'emploi** Dans l'étude pivot évaluant la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, 12 042 patients au total ont été traités par dabigatran etexilate. Parmi ceux-ci, 6059 ont reçu 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour et 5983 ont reçu des doses de 110 mg de dabigatran par jour. Au cours des deux études contrôlées avec comparateur actif sur le traitement de la TVP/EP, RE COVER et RE COVER II, un total de 2 553 patients ont été inclus dans l'analyse de la sécurité du dabigatran etexilate. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran etexilate de 150 mg deux fois par jour. Les effets indésirables de deux traitements, le dabigatran etexilate et la warfarine, ont été comptabilisés à partir de la première prise de dabigatran etexilate ou de warfarine, après que le traitement par voie parentérale ait été interrompu (période de traitement par voie orale uniquement). Cela inclut tous les effets indésirables survenus au cours du traitement par le dabigatran. Tous les effets indésirables survenus au cours du traitement par la warfarine sont également inclus, à l'exception de ceux observés au cours de la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement par voie parentérale. Au total, 2 114 patients ont été traités dans l'étude contrôlée avec comparateur actif sur la prévention de la TVP/EP, RE MEDY, et dans celle contrôlée par un placebo sur la prévention de la TVP/EP, RE SONATE. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran etexilate de 150 mg deux fois par jour. Au total, 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). **Tableau 4** : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au cours de la prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hém

> Suite de la page 12

Figure 5:

Modélisation tridimensionnelle sur base des données acquises en résonance magnétique nucléaire. Un modèle tridimensionnel informatisé (en arrière plan) est produit et retravaillé pour mettre en évidence les structures anatomiques les plus pertinentes (ici une modélisation produite par la société Materialise (www.materialise.com) chez un patient avec ventricule droit à double issue), puis (avant plan) une imprimante 3D produit un modèle manipulable par l'équipe chirurgicale qui prendra en charge le patient. Ce type de modèle peut être fabriqué dans différentes résines, de souplesse et de coloration variable (transparent, par exemple). Photographie copyright materialise.com. ▼

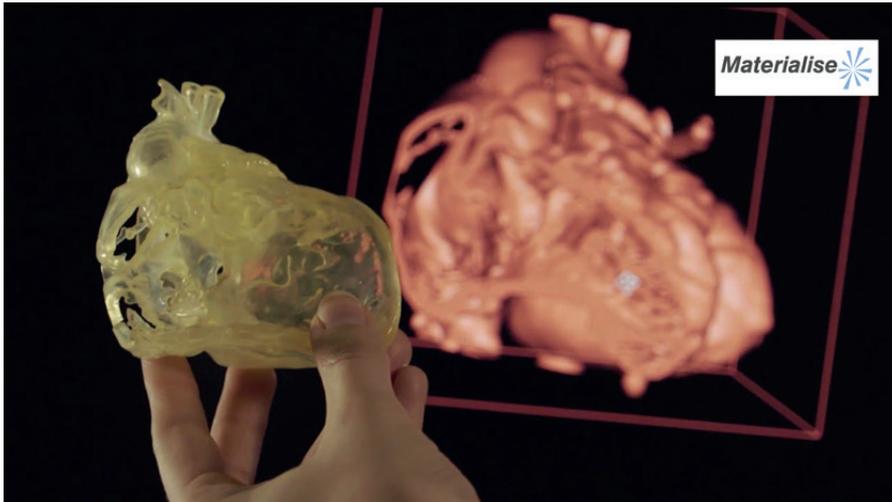
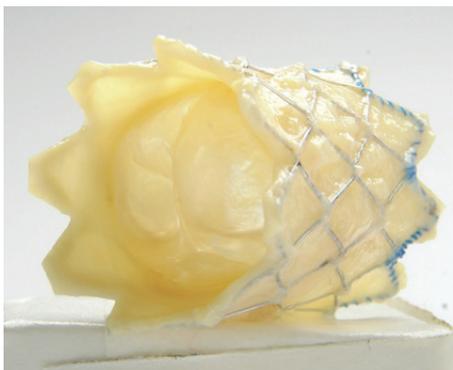


Figure 6:

La valve Melody (Medtronic) est constituée d'un segment de veine jugulaire bovine contenant une valve veineuse attachée à un stent (à gauche). La technique d'implantation de la PPV est similaire à la dilatation et au stenting percutanés de la valve pulmonaire native tels que réalisés dans la sténose pulmonaire congénitale. Le stent est prémonté sur un ballon de taille adaptée (à droite) et sur lequel il peut être dilaté. La procédure se déroule sous anesthésie générale et requiert des techniques de cathétérisme cardiaque droit standard, habituellement via une veine fémorale. ▼



Procédures percutanées et interventions hybrides

Au cours des 20 dernières années, le cathétérisme interventionnel est devenu le «traitement de choix» pour une série de pathologies cardiaques malformatives,

comme la sténose valvulaire pulmonaire, et ce quel que soit l'âge du patient.

Depuis la description de la manœuvre de Rashkind (septostomie atriale au ballonnet) en 1966, qui révolutionna le pronostic des

patients avec transposition des grands vaisseaux, la sécurité et l'efficacité des procédures percutanées chez les nourrissons, les enfants et les adolescents a été confirmée par de très nombreuses publications. Les premières expériences publiées dans les années '60 concernaient essentiellement la fermeture percutanée de canaux artériels, mais rapidement, nous avons été témoins d'une véritable explosion des possibilités de traitement par cathétérisme, notamment suite à la fabrication d'une vaste gamme de cathéters, de ballons, de stents, de coils et de prothèses spécifiques à l'enfant.

Le cathétérisme interventionnel est aujourd'hui utilisé dans la prise en charge des patients avec sténose aortique, valvulaire ou supra-valvulaire; la coarctation de l'aorte, native ou postopératoire; les sténoses du lit vasculaire pulmonaire, acquises ou congénitales; ainsi qu'une grande variété d'obstructions «acquises», comme dans les chenaux de Mustard ou de Senning, après switch atrial pour transposition des grands vaisseaux.

La fermeture percutanée des canaux artériels est depuis longtemps devenue la technique de choix, y compris en période néonatale dans certaines équipes. La fermeture percutanée des communications inter-auriculaires (CIA) et du foramen ovale (PFO), ou des fénestrations de patients ayant bénéficié d'une opération de Fontan (anastomose cavo-pulmonaire totale) s'est également généralisée dans les années '90, grâce au développement de nouvelles générations de prothèses.

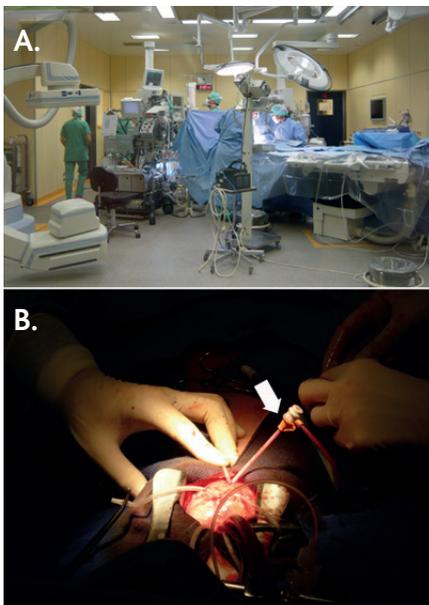
La fermeture des fistules coronaires, systémiques ou pulmonaires, et des communications inter-ventriculaires (CIV) musculaires s'est réalisée initialement dans les centres pionniers de Boston, Londres, Toronto et



CARDIOLOGIE

Figure 7:

Procédure hybride réalisée en salle d'opération spécialisée (A). Le matériel de scopie est visible à gauche, et peut être déplacé vers la table chirurgicale lors de certains temps opératoires. En bas (B), un introducteur utilisé habituellement en région fémorale est placé à l'apex du cœur (flèche) et permet d'introduire le matériel nécessaire en poursuivant la procédure «à cœur battant». Se déroule sous anesthésie générale et requiert des techniques de cathétérisme cardiaque droit standard, habituellement via une veine fémorale. ▼



Houston. De nouvelles prothèses permettent aujourd'hui d'envisager la fermeture percutanée de certaines CIV périmembraneuses, malgré le risque de blocs auriculaires ou de lésions de la valve aortique, toute proche.

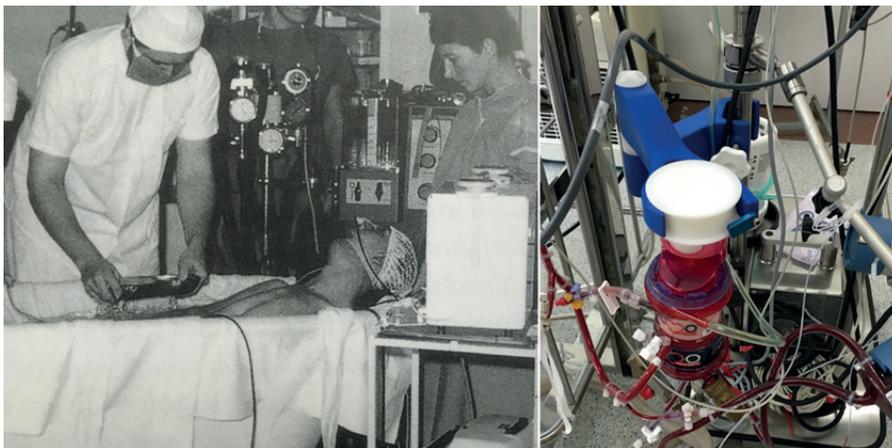
L'approche percutanée est aussi utilisée dans la dilatation de la voie d'éjection du ventricule droit dans la Tétralogie de Fallot, ainsi que dans la perforation par radiofréquence des valves pulmonaires chez les patients avec atrésie pulmonaire. Ces gestes s'accompagnent souvent de procédures plus complexe de réhabilitation de la vascularisation pulmonaire par l'introduction de stents endovasculaires dans les portions sténosées ou hypoplasiques du lit vasculaire pulmonaire. La disponibilité croissante de stents de tailles et de diamètres très variables a permis leur utilisation dans les coarctations de l'aorte ou les hypoplasies focales de l'arc aortique, dans les canaux artériels (pathologies ducto-dépendantes), dans le septum inter-auriculaire (pour faciliter le mixing sanguin dans les cardiopathies cyanogènes), dans certaines artérites inflammatoires (Takayasu), et dans de

nombreux conduits chirurgicaux (conduits valvés VD-AP, shunts de Blalock, etc), le plus souvent de façon à différer la chirurgie de remplacement de quelques années.

Citons encore le remplacement valvulaire pulmonaire percutané, réalisé pour la première fois en Belgique en 2006, et rendu possible par le développement de la valve Melody par la firme Medtronic (Figure 6). Cette procédure offre de nombreux avantages: la procédure est sûre et ne dure qu'une à deux heures, le sternum ou le thorax ne doit plus être ouvert et il n'y a pas de nouvelle formation de brides autour du cœur. Le patient reste hospitalisé moins de 48 heures et ne ressent aucune douleur postopératoire, à l'exception d'un inconfort temporaire au niveau de l'aîne. Aucune revalidation et aucun traitement médical post-procédure (anticoagulation par exemple) n'est nécessaire et on constate une amélioration rapide de la capacité physique du patient (8). Ces procédures sont actuellement réalisées en routine dans quatre centres de référence belges.

Figure 8:

Progrès en chirurgie. A la fin des années '70, on utilise la combinaison de la CEC et de l'hypothermie modérée de surface en plongeant le malade dans une baignoire remplie de glaçons pour permettre un arrêt circulatoire de plus de une heure (à gauche). En 2016, les circuits de CEC et d'oxygénation du patient se sont considérablement perfectionnés, et peuvent être utilisés au lit du malade, aux soins intensifs par exemple (à droite). ▼



Enfin, il arrive que certaines procédures basées sur l'utilisation de cathéters et de ballons de dilatation soient réalisées lorsque le patient est 'thorax ouvert' en salle d'opération, de façon à limiter la durée de l'intervention, et à faciliter l'accès des zones anatomiques d'intérêt au médecin responsable du geste par cathétérisme. On parle alors de chirurgie hybride (Figure 7). Les applications typiques sont la fermeture de certaines CIV musculaires, la dilatation des artères pulmonaires périphériques inaccessibles au chirurgien lors d'une procédure en cours pour remplacement d'une homogreffe ou d'un conduit VD-AP, ou encore dans la prise en charge de cardiopathies complexes de type hypoplasie du ventricule gauche.

Tableau 1: Recommandations spécifiques aux adultes porteurs de cardiopathie congénitale cyanogène (Adapté de la référence 9).

Mesures spécifiques préventives chez les patients adultes porteurs d'une cardiopathie cyanogène

Situations ou expositions à éviter

- Grossesse
- Carence en fer ou anémie
- Déshydratation
- Maladies infectieuses; vaccin annuel contre l'Influenza et vaccin contre le pneumocoque (1x/5 ans)
- Tabagisme, addictions récréatives, y compris l'alcool
- Pacemaker/défibrillateur implantable par voie transveineuse
- Exercice physique intense
- Exposition aiguë à la chaleur (sauna, douches chaudes...)

Autres stratégies visant à réduire les risques d'incidents chez ces patients

- Utilisation de filtre à air dans les voies d'accès veineux pour réduire le risque d'embolie gazeuse (D>G)
- Consultation d'un médecin spécialisé en cardiologie congénitale de l'adulte avant administration d'un nouveau médicament ou avant toute procédure chirurgicale ou interventionnelle
- Prise en charge sans délais des infections respiratoires
- Prudence lors de l'utilisation d'agents susceptibles d'altérer la fonction rénale
- Conseils en matière de contraception

Les progrès chirurgicaux

La chirurgie des cardiopathies congénitales a présidé à la naissance de la chirurgie cardiaque, qu'il s'agisse de la chirurgie à cœur fermé (résection-anastomose de coarctation, shunt de Blalock) ou de la chirurgie à cœur ouvert (les premières interventions sous CEC ont concerné des patients atteints de cardiopathies congénitales). La chirurgie de l'adulte, valvulaire et coronarienne, a ensuite connu un essor extraordinaire et la chirurgie cardiaque pédiatrique est passée à l'arrière plan. Il est vrai qu'elle représente moins de 10% de l'ensemble des actes de chirurgie cardiaque pratiqués dans un pays développé comme la Belgique.

La plupart des malformations cardiaques congénitales sont réparées dans la très petite enfance, de façon à procurer le plus tôt possible dans la vie une qualité de vie et de développement optimale.

La chirurgie cardiaque pédiatrique devient de plus en plus une chirurgie néonatale. Les enfants opérés de cardiopathie congénitale deviennent ensuite des adultes, chez

lesquels des réinterventions sont souvent nécessaires. On estime que tout enfant dont la malformation cardiaque a été réparée nécessitera en moyenne 1,8 ré-interventions au cours de sa vie. Cette population est de plus en plus importante et va croître encore d'avantage dans les prochaines décennies (voir ci-dessous).

La chirurgie cardiaque n'est possible qu'en-tourée d'un environnement cardiologique, anesthésique et de soins intensifs pédiatriques spécifique. Les progrès réalisés dans ces domaines ont été considérables et on ne peut ici que les énumérer brièvement. Comme évoqué ci-dessus, le domaine de la cardiologie pédiatrique a beaucoup évolué grâce au diagnostic précis permis par l'échocardiographie-Doppler, le développement des investigations par scanner ou IRM et l'essor considérable des techniques de cathétérisme interventionnel.

Dans le domaine de la CEC (**Figure 8**), nous retiendrons la miniaturisation des circuits de CEC, l'utilisation systématique de la

normothermie (évitant les inconvénients hémorragiques et inflammatoires de l'hypothermie), la disparition de l'arrêt circulatoire hypothermique au profit de la perfusion cérébrale sélective, l'utilisation de l'ultrafiltration pour réduire les conséquences de la CEC sur l'équilibre hydro-électrolytique, l'emploi de produits anti-inflammatoires puissants (aprotinine), de techniques performantes de protection myocardique (cardioplégie sanguine chaude répétée) autorisant des réparations complexes avec clampage aortique prolongé.

Enfin, la réanimation post-opératoire s'est également transformée radicalement ces deux dernières décennies: technique de réanimation rapide avec extubation précoce, apparition de drogues inotropes puissantes à action sélective, traitement efficace des crises d'hypertension artérielle pulmonaire paroxystique (NO inhalé, sildénafil), possibilités d'assistance circulatoire prolongée par pompe centrifuge ou ventricule pneumatique para-corporel.



CARDIOLOGIE

Prise en charge des cardiopathies congénitales à l'âge adulte

Le nombre de patients avec cardiopathie congénitale atteignant l'âge adulte (*Grown-Up Congenital Heart disease* (GUCH)) et se présentant en consultation de cardiologie est en constante augmentation. Ces patients sont soit porteurs d'une cardiopathie congénitale non diagnostiquée se révélant à l'âge adulte, soit présentent une cardiopathie connue, pour laquelle ils ont éventuellement bénéficié d'une ou de plusieurs interventions dans l'enfance.

Suite aux progrès du traitement des malformations cardiaques, on estime que la moitié des petits patients cardiaques ont actuellement dépassé l'âge de 18 ans. Ces adultes sont confrontés à un certain nombre de problèmes typiques de l'âge adulte et nécessitent un suivi médical adapté à la complexité de leur pathologie congénitale. Cette démarche nécessite la mise en commun de compétences complémentaires offertes par les services de Cardiologie, de Cardiologie Pédiatrique, de Chirurgie cardiovasculaire et de Médecine interne.

Au vu des progrès réalisés dans ce domaine et de la population grandissante de patients concernés, la prise en charge des patients 'GUCH' a fait l'objet de recommandations par la Société Européenne de Cardiologie, publiées en 2010 (9). Vu sa grande spécificité et la diversité des situations anatomocliniques rencontrées chez ces patients, un suivi en milieu spécialisé et la création de centres de référence sont clairement justifiés, en particulier chez les patients avec cardiopathie cyanogène (Tableau 1).

Les progrès de la génétique

La cardiologie pédiatrique a été très influencée par les progrès réalisés ces dernières années dans le domaine de la génétique humaine (10). Les gènes codent pour un grand nombre d'anomalies cardiovasculaires

qui atteignent les enfants. La description des syndromes cliniques associés à des cardiopathies est notamment très importante pour le diagnostic génétique et la prise en charge (multidisciplinaire) de ces enfants.

Parmi les pathologies pour lesquelles les progrès génétiques ont permis des avancées importantes, citons le syndrome du QT long, ou encore les syndromes de Marfan, de Williams, de Noonan, de Turner ou le syndrome de Down (Trisomie 21).

Le raffinement des techniques de caractérisation du génome a aussi permis de mieux comprendre des pathologies caractérisées par des mutations ou des microdélétions plus subtiles, telles que celles rencontrées dans le syndrome de microdélétions 22q11. Les avancées considérables de la génétique moléculaire ont permis d'identifier de nombreux gènes responsables des cardiopathies congénitales. Le conseil génétique permet aujourd'hui d'intégrer ces connaissances en cardiologie clinique, et d'offrir d'avantage d'informations à tous les patients et leurs familles dans le cadre d'une consultation souvent pluridisciplinaire entre les services de génétique médicale et de cardiopédiatrie. Les données plus précises obtenues par séquences encore plus précises du génome permettent d'améliorer les corrélations génotype-phénotype et d'établir à long terme des concepts thérapeutiques et préventifs adaptés spécifiquement à l'anomalie génétique de chaque patient.

Les questions généralement posées par les familles peuvent le plus souvent être adressées sur base des connaissances accumulées au cours des 20 dernières années. Elles concernent l'hérédité des cardiopathies, les risques de récurrence et/ou de transmission, les risques liés aux autres membres de la famille, la disponibilité et la fiabilité des tests

génétiques et les moyens de prévention. Ces questions sont spécifiques aux médecins généticiens qui y répondent aujourd'hui sous forme d'une consultation de conseil génétique. Etant donné qu'un diagnostic génétique a non seulement des conséquences pour l'individu atteint, mais également pour la famille entière, cette consultation de conseil génétique est désormais considérée comme une médecine de famille, une médecine du quotidien.

Conclusions

La cardiologie pédiatrique et ses disciplines annexes (chirurgie, anesthésie, réanimation, génétique) ont connu une révolution spectaculaire et des avancées de taille au cours des 20 dernières années. Grâce à ces progrès, la toute grande majorité des cardiopathies congénitales peuvent être prises en charge de façon correctrice, et permettent d'offrir aux patients une vie de qualité. Il en résulte également une prise en charge optimisée de la population grandissante de patients adultes porteurs d'une cardiopathie congénitale, qui justifie la création de centres d'excellence spécialisés dans ce domaine.

Références

1. Abbott M. The Atlas of Congenital Heart Disease. *Can Med Assoc J*. 1936;34(2):194-95.
2. In Memoriam by D Cooley; C. Walton Lillehei, the "Father of Open Heart Surgery". *Circulation*. 1999;100:1364-5.
3. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA*. 1966;196(11):991-2.
4. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, Lacey S, Lee W, Michelfelder ER, Rempel GR, Silverman NH, Spray TL, Strasburger JF, Tworetzky W, Rychik J; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-242.
5. Truong UT, Kutty S, Broberg CS, Sahn DJ. Multimodality Imaging in Congenital Heart Disease: an Update. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2012;5:481-90.
6. Moniotte S, Gonzalez MC, Baguette C. Résonance magnétique nucléaire (RMN) cardiaque pédiatrique. *Pericardite*. 2008;13(5):189-93.
7. Valente AM et al. Multimodality Imaging Guidelines for Patients with Repaired Tetralogy of Fallot: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:111-41.
8. McElhinney DB, Hennesen JT. The Melody® valve and Ensemble® delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1291:77-85.
9. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010.
10. Chaix MA, Andelfinger G, Khairy P. Genetic testing in congenital heart disease: A clinical approach. *World J Cardiol*. 2016;8(2):180-91.

Générique de Plavix®

Clopidogrel Mylan

Disponible en 75 mg x 30 et x 90 comprimés pelliculés

Clopidogrel Mylan, le seul clopidogrel remboursé en **B**

- ✓ POUR TOUTES LES INDICATIONS
- ✓ SANS CONTRAINTES ADMINISTRATIVES
- ✓ UN IMPACT POSITIF** POUR VOS PATIENTS ET LA SÉCURITÉ SOCIALE

MAINTENANT
VOUS SAVEZ QUEL
CLOPIDOGREL
PRESCRIRE



Mylan

Seeing
is believing

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Clopidogrel Mylan 75 mg, comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de chlorhydrate). **Excipient à effet notable** : Chaque comprimé pelliculé contient 13 mg d'huile de ricin hydrogénée. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés de couleur rose, ronds et biconvexes. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** *Prévention des événements athérothrombotiques*. Le clopidogrel est indiqué : •Chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. •Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu : - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. *Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire*. Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie** •Chez l'adulte et chez le sujet âgé. 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne. •Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu : - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois. - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte. Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (75 à 100 mg par jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'initiation du traitement. En cas d'oubli d'une prise : - si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'heure prévue de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'heure habituel. - si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'heure prévue : le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituel, sans doubler la dose. •Population pédiatrique - Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité. •Chez l'insuffisant rénal. L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale. •Chez l'insuffisant hépatique. L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. **Mode d'administration** Voie orale. Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. **Contre-indications**. •Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. •Insuffisance hépatique sévère. •Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne. **Effets indésirables - Résumé du profil de tolérance**. La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 12 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci après. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés. Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement. **Dans CAPRIE** : chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS. **Dans CURE** : il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour le groupe clopidogrel + AAS et de 6,3% pour le groupe placebo + AAS. **Dans CLARITY** : une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe placebo + AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les 2 groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de pa-

tients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine. **Dans COMMIT** : le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes. **Dans ACTIVE-A**, le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Les saignements majeurs étaient essentiellement d'origine extracrânienne dans les 2 groupes (5,3% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 3,5% dans le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5% vs 1,8%). Il y a eu plus de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (respectivement 1,4% versus 0,8%). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ni sur les hémorragies à issue fatale (1,1% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 0,7% dans le groupe placebo + AAS), ni sur les AVC hémorragiques (respectivement 0,8% versus 0,6%). Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques, soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Système classe-organe Affections hématologiques et du système lymphatique**: *Peu fréquent*: Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie. *Rare*: Neutropénie, y compris neutropénie sévère. *Très rare, fréquence indéterminée*: Purpura thrombopénique thrombotique (PTT), aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie. **Affections hématologiques et du système lymphatique**: *Très rare, fréquence indéterminée*: Maladie sérique, réactions anaphylactoïdes, réactions allergiques croisées entre thiénoopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel). **Affections psychiatriques**: *Très rare, fréquence indéterminée*: Hallucinations, confusion. **Affections du système nerveux**: *Peu fréquent*: Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement. *Très rare, fréquence indéterminée*: Troubles du goût. **Affections oculaires**: *Peu fréquent*: Saignement oculaire (conjonctival, intra-oculaire, rétinien). **Affections de l'oreille et du labyrinthe**: *Rare*: Vertige. **Affections vasculaires**: *Fréquent*: Hématome. *Très rare, fréquence indéterminée*: Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**: *Fréquent*: Epistaxis. *Très rare, fréquence indéterminée*: Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles. **Affections gastrointestinales**: *Fréquent*: Hémorragie gastrointestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie. *Peu fréquent*: Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence. *Rare*: Hémorragie rétro-péritonéale. *Très rare, fréquence indéterminée*: Hémorragie gastrointestinale et rétro-péritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite. **Affections hépatobiliaires**: *Très rare, fréquence indéterminée*: Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: *Fréquent*: Contusion. *Peu fréquent*: Rash, prurit, saignement cutané (purpura). *Très rare, fréquence indéterminée*: Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan. **Affections des organes de reproduction et du sein**: *Rare*: Gynécomastie. **Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses**: *Très rare, fréquence indéterminée*: Saignement musculo-articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie. **Affections du rein et des voies urinaires**: *Peu fréquent*: Hématurie. *Très rare, fréquence indéterminée*: Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie. **Troubles généraux et anomalies liées à l'administration**: *Fréquent*: Saignement au point d'injection. *Très rare, fréquence indéterminée*: Fièvre. **Investigations (examens biologiques)**: *Peu fréquent*: Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes. **Information relative au clopidogrel, avec fréquence "indéterminée"**. **Déclaration des effets indésirables suspectés**: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Mylan S.A.S, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, France. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: EU/1/09/559/001-016. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**: 12/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Clopidogrel Mylan est disponible en :	Prix public	Ticket modérateur	
		Omnio	Autre
75 mg x 30 cpr	€ 8,06	€ 0,75	€ 1,26
75 mg x 90 cpr	€ 15,37	€ 2,26	€ 3,77



10th Belgian Heart Rhythm Meeting (BeHRA), Bruxelles, 6-7 octobre 2016

Saignements gastro-intestinaux chez le patient âgé sous traitement AC pour FA

Jean-Yves Hindlet, d'après les exposés de Filip Baert¹, Philippe Hainaut², John Camm³

1. Gastroentérologie, AZ Delta; Roeselare;
2. Médecine interne et Gériatrie, Clin. Univ St-Luc, Bruxelles;
3. Imperial College, London

Au cours de la session intitulée «*Challenging anticoagulation for everyday AF patient: the frail patient after a gastrointestinal bleeding episode*», Filip Baert (gastroentérologue), Philippe Hainaut (interniste) et John Camm se sont succédé pour évoquer la conduite à tenir en cas de saignement gastro-intestinal chez la personne âgée anticoagulée pour fibrillation auriculaire.

Anticoagulation et saignements gastro-intestinaux: le point de vue du gastro-entérologue

D'après l'exposé de Filip Baert (AZ Delta; Roeselare)

«En cas de saignement digestif, les explorations sont toujours requises. Le présupposé d'un saignement lié à la seule anticoagulation ne peut avoir cours.»

«En cas d'anémie ferriprive – définie par une microcytose (VCM < 80fL) et une ferritinémie < 15µg/L –, des explorations endoscopiques des tractus digestifs supérieur et inférieur sont nécessaires.» En effet, les pertes digestives constituent la cause la plus fréquente d'anémie ferriprive chez les hommes et chez les femmes ménopausées (chez les

femmes en âge de procréer, les pertes gynécologiques prédominent). La présence de symptômes digestifs est un argument très fort pour l'origine digestive de cette anémie: douleurs épigastriques, diarrhée, perte de poids, méléna et/ou rectorragies. Les antécédents personnels d'ulcère et les antécédents familiaux de cancers digestifs ou de maladie coeliaque sont également à prendre en compte. «Une supplémentation en fer orale ou intraveineuse en cas d'into- lérance sera mise en place.»

«En cas de saignement gastro-intestinal (GI) déclaré, les explorations endoscopiques hautes (ou basses) doivent être répétées. Un entéroscanner permet d'exclure une tumeur de l'intestin grêle. Le recours à une capsule vidéoendoscopique peut lui être

préférée, cet examen est en effet devenu le principal moyen d'exploration de l'intestin grêle, qui est inaccessible aux techniques endoscopiques «simples». Les entéroscopes à double-ballons ont été développés pour surmonter cette limite. Ceux-ci sont munis d'un ballonnet gonflable et sont insérés au travers d'un overtube muni lui-même d'un ballonnet. La présence de ces ballonnets gonflables permet de plisser l'intestin grêle sur l'overtube et, ainsi, de l'explorer plus distalement. Par voie haute, ces entéroscopes permettent de parcourir le jéjunum et la première partie de l'iléon et, par voie basse, d'explorer la dernière partie de l'iléon. Au total, une exploration complète de l'intestin grêle est possible dans 40-80% des cas. Si le patient est instable, une artériographie IV est indiquée.»



CARDIOLOGIE

L'efficacité de la **vidéocapsule endoscopique** pour le diagnostic étiologique des saignements digestifs d'origine obscure varie de 50 à 80%. Elle est dans la plupart des cas meilleure que les autres techniques diagnostiques, radiologiques et endoscopiques. Enfin, la technique offre l'avantage d'être non invasive, mais ne permet pas de faire de biopsies ni de traitement, au contraire des entéroscoopies.



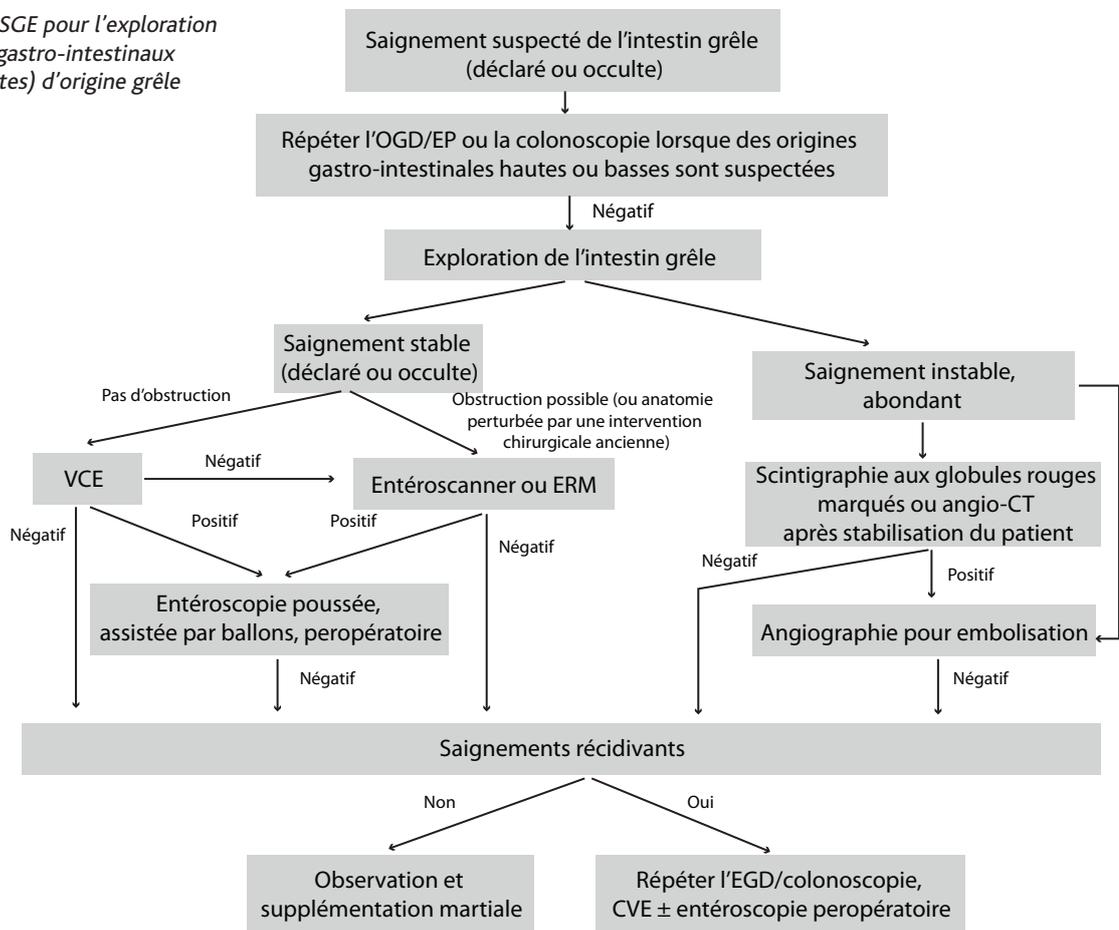
«L'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) a proposé un algorithme pour l'évaluation d'un saignement de l'intestin grêle (Figure 1) (1)».

Anticoagulants directs oraux et saignements gastro-intestinaux

«Les anticoagulants directs oraux ont démontré leur non-infériorité par rapport à la warfarine dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients en FA et offrent l'avantage d'une réduction du risque d'hémorragie intracérébrale. Dans les mêmes essais randomisés contrôlés, ils entraînaient également une augmentation inattendue des saignements gastro-intestinaux, en particulier chez les patients âgés de 75 ans et plus.»

«Cet excès d'hémorragies GI ne semble pas se retrouver en vie réelle selon une étude récemment publiée par le BMJ. Celle-ci avait inclus quelque 92.816 patients en FA traités par AC (73,2% sous warfarine, 17,5% sous rivaroxaban et 9,2% sous dabigatran) et a conclu à des risques de saignements gastro-intestinaux similaires pour les 3 produits (2). Une méta-analyse datant de 2015 s'était intéressée aux saignements fatals. Celle-ci avait inclus 20 essais comparant AVK et AOD. 4.056 saignements majeurs y avaient été recensés. L'administration d'AOD s'était traduite par une réduction des décès d'origine hémorragique – qui s'explique par une réduction drastique des hémorragies intracrâniennes –, sans augmentation du risque de saignement fatal dans d'autres sites (3). D'autres auteurs ont com-

Figure 1: Algorithme de l'ASGE pour l'exploration des saignements gastro-intestinaux (déclarés et occultes) d'origine grêle suspectée (1).



EGD: oesophagogastroduodénoscopie; EP: entéroscopie poussée; CVE: capsule vidéoendoscopique; ERM: entérographie par résonance magnétique

pilé les données de 11 études de phase 3 ayant comparé les AOD (rivaroxaban, dabigatran, apixaban et edoxaban) et des AVK ou HBPM + AVK chez 100.324 patients atteints de FA ou de TVP. Les résultats suggèrent que les AOD diminuent le risque d'accidents mortels liés aux événements hémorragiques majeurs, en particulier chez les patients atteints de FA. Ils confirment le profil de sécurité des AOD, même en l'absence d'antidote largement disponible (4).»

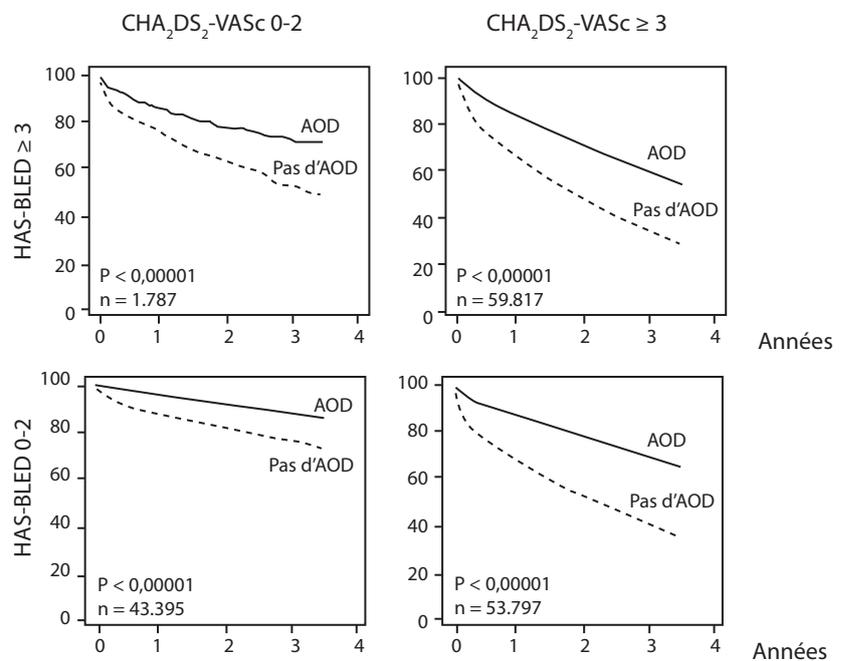
«Les saignements GI peuvent néanmoins être significatifs pour les patients et leur incidence pourrait être sous-évaluée.» On sait que, globalement, les incidents hémorragiques survenant sous AOD se produisent plus fréquemment chez des personnes âgées (moyenne ± 76 ans), avec une fonction rénale altérée (2/3 des cas), qu'environ la moitié de ces saignements se produisent dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement AC et que dans presque 3 cas sur 10, un traitement influençant la coagulation a été mis en route dans les jours précédents.

«L'identification de l'origine des saignements et leur prise en charge peuvent en pratique s'avérer difficiles.»

«Enfin, le recours aux antidotes peut être précieux en cas de saignement incontrôlé ou menaçant le pronostic vital.» Attention cependant que leur action se limite à contrecarrer l'action des AOD. Dès lors, leur administration complète mais ne se substitue pas aux mesures s'adressant à la cause du saignement et à ses conséquences. A l'heure actuelle, seul l'antidote du dabigatran – l'idarucizumab – est disponible. Il pourrait être rejoint par l'andexanet alpha, qui antagonise l'effet des anti-Xa directs (rivaroxaban, apixaban, édoxaban) et indirects (HBPM et fondaparinux), mais que l'on soupçonne aussi d'avoir un effet

Figure 2:

Le bénéfice du traitement par AOD se retrouve également chez les patients à haut risque hémorragique (6).



prothrombotique chez un certain nombre de patients (18-20% selon John Camm).

Anticoagulation et saignements gastro-intestinaux: le point de vue de l'interniste/gériatre

D'après l'exposé de Philippe Hainaut (CU St Luc, Bruxelles)

Anticoagulation or not anticoagulation?

«De manière générale, on peut se poser la question de l'anticoagulation chez les patients à risque élevé de saignement.»

«En cas de FA non valvulaire, c'est le risque d'embolie artérielle cérébrale qui détermine la décision d'anticoagulation.» Celui-ci est évalué par le score CHA₂DS₂-VASc. Ainsi, le risque thromboembolique augmente progressivement avec le score – dans lequel l'âge ≥ 75 ans intervient à hauteur de 2 points – et s'étend de presque 0% par an

pour un score nul à 15,2% par an pour le score maximal de 9. L'anticoagulation orale est requise pour un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 chez les hommes et ≥ 2 chez les femmes.

«Comme le traitement anticoagulant est par essence hémorragique, il est nécessaire de procéder à une évaluation du risque de saignement de chaque patient à l'instauration du traitement. Le score HAS-BLED permet d'estimer ce risque.» Ce score peut aller jusqu'à 9, un âge > 65 ans y contribue à raison d'un point. Il est important de noter que ce score n'interfère pas dans la décision de traiter, mais témoigne du risque associé au traitement anticoagulant. Un score HASBLED ≥ 3 indique un «haut risque» (taux d'accident hémorragique annuel ≥ 19,5%) nécessitant une certaine prudence, encourageant à la prise en charge des risques de saignement et à une surveillance régulière après l'initiation du traitement antithrombotique (5).



1 PRISE
LE MATIN
+
1 PRISE
LE SOIR

Prix applicables depuis le 01/03/2016			
	Prix public	Ticket modérateur	Ticket préférentiel
Procoralan 5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€
Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€

Procoralan[®]

Ivabradine

Réduit les hospitalisations^{1,2,3,5}

Améliore la survie^{1,3}

Améliore les symptômes^{1,2,3,4,6}



dans l'insuffisance cardiaque chronique



¹ Résumé des caractéristiques du produit Procoralan - ² Ponikowski et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Eur Heart J 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
³ Swedberg et al. Lancet 2010; 376: 875-885 - ⁴ Ekman et al. Eur Heart J 2011; 32: 2395-2404 - ⁵ Borner et al. Eur Heart J 2012; 33: 2813-2820 - ⁶ Veltherran et al. Int J Cardiol 2011; 151: 218-224

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique *Effets indésirables* pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MEDICAMENT: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés - Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Procoralan 5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 63,91 mg. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,085 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 61,215 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimé pelliculé. **Procoralan 5 mg comprimés pelliculés :** Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "P" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés :** Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7,5" sur une face et "P" sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES: Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants, - ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêta-bloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants (voir rubrique 5.1 du résumé des caractéristiques du produit). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** Avant d'initier un traitement par ivabradine ou d'augmenter la dose, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG. La posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine deux fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. Après trois à quatre semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2,5 ou 5 mg deux fois par jour, sans dépasser la dose de 7,5 mg deux fois par jour. Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement. En cas d'amélioration limitée des symptômes et de baisse non cliniquement significative de la fréquence cardiaque de repos après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit également être envisagé. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Après diminution de la posologie, la fréquence cardiaque doit être surveillée (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent malgré la diminution de la dose (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au-dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). **Population particulière: Sujets âgés:** Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (voir rubrique 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population. **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (voir rubrique 4.3 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas été établies dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les enfants de moins de 18 ans. Les données disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit, cependant aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Mode d'administration:** Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, une le matin et une le soir au cours des repas (voir rubrique 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement - Choc cardiogénique - Infarctus aigu du myocarde - Hypotension sévère (<90/50 mmHg) - Insuffisance hépatique sévère - Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») - Bloc sino-auriculaire - Insuffisance cardiaque instable ou aigue - Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) - Angor instable - Bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré (BAV III) - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, tétrahyromycine), les inhibiteurs de protéases (nelnafiravir, ritonavir) ou la néfazodone (voir rubrique 4.5 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit) - Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP 3A4 ayant des effets bradycardisants (voir rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit) - Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace (voir rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI: Mises en gardes spéciales:** Dans son indication dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est uniquement un traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice démontré sur les événements cardiovasculaires. Des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérés pour déterminer la fréquence cardiaque de repos : - avant d'initier un traitement par ivabradine, - lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée. **Arythmies cardiaques:** L'ivabradine n'est pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques

interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré. Les patients insuffisants cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) et une désynchronisation ventriculaire doivent être surveillés attentivement. **Bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré:** L'ivabradine est déconseillée. **Bradycardie:** L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 bpm avant le début du traitement. Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Association avec les inhibiteurs calciques (par ex. vérapamil et diltiazem):** L'utilisation de l'ivabradine est contre-indiquée. **Chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution. **Accident vasculaire cérébral (AVC):** l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC. **Fonction visuelle:** L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinite pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi: Patients hypotendus:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. **Fibrillations auriculaires - Arythmies cardiaques:** une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine. **Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT:** l'utilisation de l'ivabradine doit être évitée. **Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur:** la pression artérielle doit être surveillée. **Excipients:** Les comprimés contiennent du lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS: Associations contre-indiquées:** inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem). **Associations déconseillées:** Jus de pamplemousse, Médicaments allongeant l'intervalle QT. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** l'apparition possible de phénomènes lumineux transitoires doit être prise en compte. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 45 000 patients. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament. **Effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon 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); inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Eosinophilie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Peu fréquent: Hyperuricémie. **Affections du système nerveux:** Fréquent: Céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement - Sensations vertigineuses, pouvant être liées à la bradycardie. Peu fréquent: Syncope, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections oculaires:** Très fréquent: Phénomènes lumineux (phosphènes). Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: - Diplopie - Troubles de la vision. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertiges. **Affections cardiaques:** Fréquent: - Bradycardie - Bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré (BAV I - allongement de l'intervalle PQ à l'ECG) - Extrasystoles ventriculaires - Fibrillation auriculaire. Peu fréquent: Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires. Très rare: Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd degré et du 3^{ème} degré - Maladie du sinus. **Affections vasculaires:** Fréquent: Pression artérielle non contrôlée. Peu fréquent: Hypotension, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Dyspnée. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: - Nausées - Constipation - Diarrhée - Douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: - Angio œdème - Rash. Rare: - Erythème - Prurit - Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Crampes musculaires. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Peu fréquent: - Asthénie, pouvant être liée à une bradycardie - Fatigue, pouvant être liée à une bradycardie. Rare: - Malaise, pouvant être lié à une bradycardie. **Investigations:** Peu fréquent: - élévation de la créatininémie - Allongement de l'intervalle QT à l'ECG. **Evènement issu de notification spontanée : fréquence calculée à partir des données des études cliniques. Description de certains effets indésirables:** Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent être décrits comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées, ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement, après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement ou après le traitement, une majorité (77,5 %) disparaît pendant le traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes. Une bradycardie a été rapportée par 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm. Au cours de l'étude SIGNIFY, une fibrillation auriculaire a été observée chez 5,3 % des patients traités par ivabradine versus 3,8 % des patients dans le groupe placebo. Dans une analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins trois mois et incluant plus de 40 000 patients, une incidence de 4,86 % a été observée pour la survenue de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine comparativement à une incidence de 4,08 % chez les sujets des groupes contrôle (HR 1,26 95% CI [1.15-1.39]). **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: *Belgique:* Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be *Luxembourg:* Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **SURDOSAGE* PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES:** L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker *I_c* qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. **PRESENTATION*:** Blisters aluminium/PVC dans des boîtes en carton. Taille de conditionnement: Boîte-calendrier contenant 56 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes cedex - France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés:** EU/1/05/316/001-007. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés:** EU/1/05/316/008-014. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>. * Pour une information complète, se référer au RCP. BF PA NA 04 16 - Date d'approbation du RCP abrégé: 21/06/2016



CARDIOLOGIE

> suite de la page 26

«Dans la figure 2, le bénéfice clinique des AOD – exprimé par la survie sans décès, AVC ischémique ou hémorragie intracrânienne – est illustré par la séparation des courbes actuarielles, non seulement pour les patients à risque thromboembolique élevé ($CHA_2DS_2-VASc \geq 3$), mais aussi pour les patients à risque plus élevé de saignement ($HAS-BLED \geq 3$) (Figure 2) (6).»

Quand arrêter, quand reprendre le traitement anticoagulant?

«La question suivante est celle de la reprise du traitement antithrombotique après un incident hémorragique.»

Selon les recommandations, les interventions et saignements mineurs (cutanés, percutanés, dentaires et endoscopiques) ne doivent pas motiver l'interruption du traitement antithrombotique. Celle-ci peut par contre être requise en cas de saignements majeurs, après un accident vasculaire cérébral, ou en raison d'une intervention chirurgicale concernant un site critique ou fermé (chirurgie de l'œil postérieur, de la moelle ou intracrânienne) ou à haut risque hémorragique (chirurgie majeure, reconstructrice ou prostatique). On considère que les AOD peuvent être repris environ 3, 6 et 12 jours après un accident vasculaire cérébral ischémique, petit, modéré ou grand, respectivement. Après une hémorragie intracrânienne, la reprise du traitement antithrombotique devrait être considérée avec beaucoup de prudence, spécialement en cas de saignements lobaires, qui présentent des taux de récurrence plus importants que les saignements cérébraux profonds. L'occlusion de l'appendice auriculaire gauche peut alors être une alternative (6).

«Plus spécifiquement, la remise en route d'un traitement par AOD après un saignement GI est-elle pertinente? C'est à cette

question que voulait répondre l'étude de cohorte de Staerk et Lip (7). 4.602 patients en FA hospitalisés pour un saignement GI sous traitement antithrombotique ont été suivis. Par rapport à la non-reprise du traitement, une réduction du risque de mortalité toutes causes confondues (HR: 0,39) et un risque réduit de thromboembolie (HR: (0,41) sont associés au redémarrage de l'anticoagulation orale. Celui-ci entraîne cependant un risque accru de saignement majeur (HR: 1,37, par rapport à la reprise ou non du traitement), sans que le risque de récurrence d'hémorragie GI ne soit significativement augmenté.»

AVK ou DOAC?

Philippe Hainaut est revenu – par le biais de l'analyse de Vanassche et al (8) – sur le risque accru de saignement GI ainsi que sur la baisse du risque d'HIC démontrés dans les essais qui ont documenté l'indication de prophylaxie thromboembolique chez les patients en FA non valvulaire. Vanassche conclut son article de la manière suivante. Les AOD inhibent les facteurs de coagulation Xa ou IIa de manière stoechiométrique. Par conséquent, en comparaison avec les AVK, les effets de ces anticoagulants peuvent être facilement contrecarrés par une activation de la coagulation sanguine médiée par le facteur tissulaire (FT). Il ajoute que le sang est exposé au FT au niveau des lésions vasculaires et que, par ailleurs, la vascularisation cérébrale est particulièrement riche en FT. Ces observations pourraient expliquer la réduction globale des saignements extra-digestifs de même que celle des HIC sous AOD (vs AVK). De leur côté, les excès de saignements GI retrouvés avec certains AOD peuvent trouver leur origine dans des taux élevés de médicament actif au niveau du tractus GI, ce qui pourrait expliquer à la fois l'augmentation et la variabilité des risques relatifs d'hémorragie gastro-intestinale liés aux AOD (vs AVK).

Anticoagulation et aspirine?

«Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire avec une maladie coronarienne stable, l'ajout d'un traitement antiagrégant au traitement anticoagulant par AVK n'est pas associé à une réduction du risque d'événements coronariens ou thromboemboliques, mais augmente de manière significative le risque de saignement et ce, plus encore lorsque c'est une bithérapie antiagrégante qui est mise en route (+60% pour une monothérapie et +130% en cas de bithérapie) (9).» Il en est de même lorsque l'AC est un OAD. Ainsi, le traitement antiagrégant, conservé par habitude ou par méconnaissance de son impact hémorragique, devrait être réservé à des indications bien précises (NDLR: qui sont discutées dans un compte-rendu complémentaire de cette séance, consacré aux patients coronariens).

L'avis de John Camm

D'après l'exposé de John Camm (Imperial College, London)

«L'anticoagulation des patients atteints de FA n'est guère ancienne. En 1990, moins de 25% des FA recevaient un traitement AC. En 2010, environ 60-65% des patients étaient sous AVK. L'avènement des OAD a augmenté le pourcentage de patients anticoagulés à 72-74%. Si cette progression est positive, il n'en reste pas moins qu'un quart des patients ne bénéficient pas d'un traitement susceptible de leur éviter un AVC ischémique. Une des raisons majeure est la crainte des complications hémorragiques.»

«Le grand âge, une fonction pulmonaire dégradée, un faible poids, un insuffisance rénale, de fréquentes chutes, la présence de comorbidités, un cancer actif... sont autant de caractéristiques associées à la fragilité et incitent à une certaine prudence de la part du corps médical. Les personnes âgées sont

exposées à une augmentation du risque de FA, de ses complications thromboemboliques mais aussi de saignement. Aussi, un pourcentage important d'octogénaires ne reçoivent pas de traitement anticoagulant.»

«Les résultats d'une étude canadienne – menée auprès de 682 patients hospitalisés âgés de 80 ans et plus qui souffraient de FA ou de flutter auriculaire – illustrent bien cette méfiance. Ils montrent qu'un risque élevé d'AVC (CHADS2 = 3 comparativement au CHADS2 = 1, ratio d'incidence approché [RIA]: 3,58) et l'absence de fragilité importante (Clinical Frailty Scale < 7; RIA: 3,41) étaient indépendamment associés à l'utilisation d'un anticoagulant dans les analyses multivariées. A contrario, un risque élevé de saignement (score HAS-BLED ≥ 3; RIA: 0,33) – mais pas les antécédents de chutes répétées, ce qui est un peu étonnant – était associé à l'absence d'anticoagulation. Or, comme expliqué plus haut, l'évaluation du risque hémorragique ne doit pas remettre en cause l'indication d'anticoagulation mais induire un certain nombre de précautions.»

«La méta-analyse de Ruff et al. (11) va dans le même sens que ce qui a été dit précédemment: les AOD présentent, en comparaison avec les AVK, un profil bénéfice-risque favorable, avec des réductions significatives des AVC (-19% d'AVC et embolies systémiques), des HIC (-51%) et de la mortalité (-10%), un taux de saignements majeurs comparable à la warfarine, mais une augmentation des saignements gastro-intestinaux.» Plus particulièrement, le risque d'HIC est systématiquement plus bas sous AOD (-52%, p < 0,0001), et ce, quel que soit l'âge des patients, même en comparaison avec les patients sous AVK avec un INR à la cible. Or, le risque d'IC augmente avec l'âge – à 85 ans, il est 2,4x supérieur par rapport à 70-74 ans – et l'INR – INR 3,5-3,9: 4,6x par

rapport à INR 2-3. «Les données de la vie réelle sont globalement superposables aux résultats des RCT. C'est le cas par exemple des données récoltées par la FDA auprès de plus de 134.000 patients de plus de 65 ans sous dabigatran ou AVK (12). Plus récemment, les données de 61.678 patients atteints de FA non valvulaire appartenant à un registre national prospectif ont été publiées (57% des patients ont été mis sous warfarine, 21% sous dabigatran 150mg, 12% sous rivaroxa-

Que faire en cas de saignement sous AOD?

De manière générale – on se ne focalise ici plus sur le seuls saignements GI –, les saignements mineurs ne demandent la plupart du temps que de postposer la prise de la prochaine dose de l'AOD et, le cas échéant, de revoir les médicaments concomitantes (inhibiteurs de la COX-1, thiénopyridines, antibiotiques β-lactames, SSRI...) susceptibles d'accroître l'effet AC. La répétition des incidents hémorragiques mérite cependant une mise au point. Une altération de la fonction rénale, une activité antiplaquettaire insoupçonnée d'un autre médicament ou d'un produit d'herboristerie et les interactions médicamenteuses doivent toujours être envisagées.

Les saignements modérés à sévères exigent l'hospitalisation. La majorité des hémorragies peuvent être gérées assez facilement. Les principales mesures sont la correction volumique (colloïdes, FFP), les transfusions (plaquettes, globules rouges si patient hémodynamiquement instable ou si hémoglobine < 7g/dL) et les interventions sur le site hémorragique, après avoir stoppé le traitement anticoagulant. Le temps est en effet le plus important antidote aux AOD: compte tenu du temps de demi-vie d'environ 12 heures, la restauration d'une hémostase normale se fait en 12-24 heures chez la plupart des patients (mais naturellement plus en cas de fonction rénale altérée). L'administration de complexes prothrombotiques (PCC) – de même que celle de l'antidote ad hoc – sont à envisager en cas de saignement engageant le pronostic vital.

ban 20mg et 10% sous apixaban 5mg) (13). Le suivi a duré un an. Cette étude concluait que, globalement, l'ensemble des OAD sont des alternatives sûres et efficaces à la warfarine. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les OAD et la warfarine pour les AVC ischémiques. Par contre, les risques majeurs sont apparus significativement plus faibles pour l'apixaban et le dabigatran comparativement à la warfarine.»

John Camm a insisté pour que, plus encore chez les patients fragiles, les facteurs de risque d'hémorragie sous traitement AC soient contrôlés. Ces facteurs de risque sont une HTA > 160mmHg, un INR labile ou un temps passé dans l'INR cible de 2-3 < 60% pour les AVK, la concomitance d'un traitement favorisant les hémorragies (antiplaquettaires...) et l'excès d'alcool (≥ 8 verres/semaine). Enfin, il a souligné que les doses de la plupart des OAD peuvent être ajustées afin de réduire les événements indésirables liés à cette fragilité (les principaux facteurs susceptibles de motiver une adaptation de la dose sont l'âge, l'insuffisance rénale, le faible poids, la présence d'un risque hémorragique et les interactions médicamenteuses, en fonction de l'AOD considéré).

Références

1. ASGE, Practice Guidelines. Gastrointest Endosc 2010;72:471-9.
2. NS Abraham, et al. BMJ 2015;350:h1857.
3. J Skaistis, T Tragami. PLoS One September 18, 2015 http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0137444
4. D Caldeira, et al. Heart 2015;101:1204-11.
5. J Camm, et al. European Heart Journal 2012;33:2719-47.
6. F Andreotti, et al. Eur Heart J 2015;36:3238-49.
7. L Staerk, et al. BMJ 2015;351:h5876.
8. T Vanassche, et al. Thromb Haemost 2014;112:918-23.
9. M Lamberts, et al. Circulation 2014;129:1577-85.
10. MC Lefebvre, et al. Canadian Journal of Cardiology 2016;32:169-76.
11. CT Ruff, et al. Lancet. 2014;383:955-62.
12. DJ Graham et al. Circulation 2015;131:157-64.
13. T Bjerregaard Larsen, et al. BMJ 2016;353:i3189.

	Prix Public	VIPO	Actif	Supplément
LIXIANA® 15mg 10cp	31,91	5,10	8,58	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 60mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00

prix valables à partir du 1er octobre 2016

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 - LIXIANA 15 MG - LIXIANA 30 MG - LIXIANA 60 MG, COMPRIMÉS PELLICULES - COMPOSITION : Lixiana 15 mg ; chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 30 mg ; chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 60 mg ; chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate) - FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. POSOLOGIE : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETEVE) : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEVE) et la prévention de la récurrence d'ETEVE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires. Une durée de traitement récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETEVE, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min) ; poids faible \leq 60 kg ; traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEVE (TVP et EP) : Dose recommandée : 60 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : Insuffisance rénale : Modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min) 30 mg en 1 seule prise par jour ; Poids faible (\leq 60 kg) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Inhibiteurs de la P gp (Ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Oubli d'une dose : En cas d'oubli d'une dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée. Relais du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEVE. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Relais par Lixiana : De Antivitamine K (AVK) à Lixiana : Arrêter l'AVK et commencer le traitement par Lixiana lorsque l'INR (International Normalised Ratio) est \leq 2,5. De Anticoagulants oraux autres que les AVK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) à Lixiana : Arrêter le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban et commencer le traitement par Lixiana au moment prévu de la prochaine dose de l'anticoagulant oral. De Anticoagulants parentéraux à Lixiana : Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Anticoagulants par voie sous-cutanée (HBPM, fondaparinux) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané et commencer le traitement par Lixiana au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous-cutané. Héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse : arrêter la perfusion et commencer le traitement par Lixiana 4 heures plus tard. Relais du traitement de Lixiana : De Lixiana à Antivitamine K (AVK) : Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de Lixiana par un AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Option par voie orale : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose de Lixiana de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg (en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère [ClCr de 15 à 50 ml/min], poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P gp), administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient recevait ou non antérieurement un AVK ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale. Une fois un INR \geq 2,0 atteint, le traitement par Lixiana doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR \geq 2,0 doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par Lixiana et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter Lixiana et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet de Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable \geq 2,0 atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. De Lixiana à Anticoagulants parentéraux : Cas agents ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Populations particulières : Evaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr $<$ 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une ClCr de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une ClCr $>$ 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de Lixiana chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en $\mu\text{mol/l}$: $(1,23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})) / (\text{créatininémie } [\mu\text{mol/l}])$ Pour la créatinine en mg/dl : $(140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes}) / (72 \times \text{créatininémie [mg/dl]})$ Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr $>$ 50 - 80 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. L'utilisation de Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr $<$ 15 ml/min) ou sous dialyse. Insuffisance hépatique :

L'utilisation de Lixiana est contre indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lixiana n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Lixiana doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT $>$ 2 x LSN) ou de la bilirubine totale \geq 1,5 x LSN étaient exclus des études cliniques. Lixiana doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant \leq 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil. L'utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. CONTRE INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracranienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranienues ou intracérébrales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran éxtilate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement. - EFFETS INDÉSIRABLES : La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez 21 105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF TIMI 48) et 8 292 patients présentant un ETEVE (TVP et EP) (étude Hokusai VTE). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg (incluant la dose réduite de 30 mg) était de 2,5 ans chez les 7 012 patients de l'étude ENGAGE AF TIMI 48 et de 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusai VTE. Des effets indésirables ont été observés chez 2 256 patients (32,2 %) traités par l'edoxaban 60 mg (à la dose réduite de 30 mg) dans l'étude ENGAGE AF TIMI 48 et 1 249 patients (30,3 %) dans l'étude Hokusai VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'adjudication étaient l'hémorragie des tissus mous cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusai VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organes et peuvent être sévères, voire fatals. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. La liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pivots de phase III menées chez des patients présentant un ETEVE (TVP et EP) (étude Hokusai VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF TIMI 48) combinées pour les deux indications. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100, $<$ 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000, $<$ 1/100) ; rare (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000) ; très rare ($<$ 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Fréquent : Anémie, épistaxis, hémorragie gastro intestinale basse, hémorragie gastro intestinale haute, hémorragie buccale/pharyngée, nausées, élévation de la bilirubémie, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous-cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urétrale, hémorragie vaginale, hémorragie au site de ponction, anomalies du bilan hépatique. Peu fréquent : Hypersensibilité, hémorragie intracranienne (HIC), hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intraoculaire, autres hémorragies, hémoptysie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, urticaire, hémorragie du site opératoire. Rare : Réaction anaphylactique, Œdème allergique, hémorragie sous arachnoïdienne, hémorragie péricardique, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges), hémarrhose, hémorragie sous durale, hémorragie péropéritonéale. (1 Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans). Description de certains effets indésirables : En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Lixiana peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9). Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro intestinal, génito urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, adversedrugreactions@afgg.afmps.be - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MEDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016

Références:

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104. 2. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415. 3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, 12 août 2016. FANV: fibrillation auriculaire non valvulaire; EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde; TEV: Thrombo-Embolie Veineuse.



NOUVEAU

en anticoagulation

LIXIANA®

INDIQUÉ* DANS:

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque
- Traitement de la TVP et de l'EP**
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP**

Seul LIXIANA® combine:

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³



* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjudiqués par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TEV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-TEV était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjudiqués (comportant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.



10th Belgian Heart Rhythm Meeting (BeHRA), Bruxelles, 6-7 octobre 2016

Bienvenue sur les ondes de la BeHRA

Philippe Mauclet

Techniques d'ablation dans la fibrillation auriculaire, resynchronisation dans la vraie vie, défibrillateur avant greffe, smartphone et dépistage de la FA, défibrillateur sous-cutané... Tour d'horizon des travaux retenus pour l'abstracts session.

Ablation dans la FA: laser ou radiofréquence?

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a eu pour objectif de répondre à la question. Match nul.

Menée entre août 2014 et décembre 2015, l'étude a porté sur 166 patients consécutifs traités au Heart Center d'Hasselt par isolation primaire des veines pulmonaires au moyen de l'une ou l'autre de ces deux tech-

niques. L'isolation était considérée comme couronnée de succès en cas d'absence de récurrence de plus de 30 secondes de fibrillation ou de tachycardie auriculaire après 3 mois, 3 mois au cours desquels la procédure n'avait pas dû être répétée.

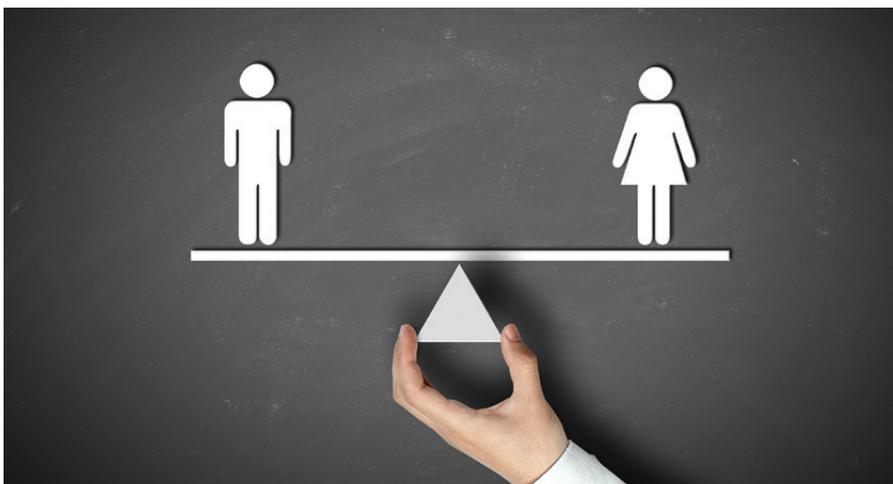
Le suivi médian de 12,1 mois montre un taux d'absence de récurrence après procédure unique de 93% pour la laser, de 87% pour la radiofréquence ($p = 0,273$). Pas de différence non plus en termes de complications majeures: 4,8% versus 3,6% ($p = 0,691$).

La resynchronisation n'a pas d'âge

La resynchronisation a fait la preuve de son efficacité dans les études cliniques, mais les patients inclus dans ces études sont moins âgés que ceux qui sont vus dans la vraie vie...

La diminution de la morbidité et de la mortalité obtenue grâce à la resynchronisation dans l'insuffisance cardiaque avec réduction de la fraction d'éjection et dyssynchronisme électrique est-elle confirmée chez les octogénaires?

La question a poussé l'équipe du Ziekenhuis Oost-Limburg (Genk) à mettre sur pied une étude rétrospective portant sur 686 patients consécutifs traités par resynchronisation entre octobre 2008 et août 2015. Parmi ceux-ci, 178 (26%) étaient des octogénaires. Le suivi a été de 38 mois. Il montre que la modification de classe fonctionnelle NYHA, l'augmentation de la



► fraction d'éjection du ventricule gauche et la diminution de son diamètre télé-diastolique sont du même ordre chez les octogénaires et chez les sujets plus jeunes. Le nombre de réadmissions pour insuffisance cardiaque et le délai avant une nouvelle hospitalisation sont également comparables. Enfin, si les patients de 80 ans ou plus traités par resynchronisation ont une mortalité toutes causes confondues significativement plus élevée que celle qui est observée dans les catégories d'âge inférieures, elle reste similaire à celle qui est rapportée au sein de la population générale.

Première année de recul pour le défibrillateur sous-cutané

Un premier bulletin encourageant sur le plan de la sécurité, avec seulement quelques complications.

Le défibrillateur sous-cutané a été introduit en Belgique en novembre 2014. Entre ce moment et décembre 2015, le nombre de défibrillateurs sous-cutanés implantés a été de 82. L'analyse présentée au 10th *Belgian Heart Rhythm Meeting* (BHRM) concerne 69 d'entre eux, traités dans 7 centres de référence. Les complications aiguës ont été limitées à 2 hématomes de la poche traités de manière conservatrice, 1 migration de l'électrode ayant nécessité un repositionnement et 2 infections de poche traitées médicalement. Deux sujets ont présenté des chocs inappropriés précoces. L'appareil a été très bien accepté par les patients.

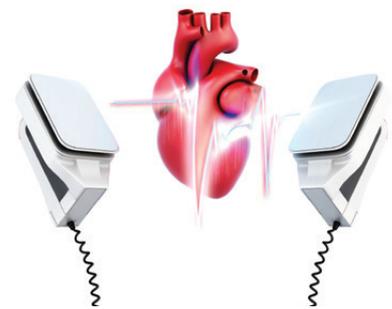
Aucun décès n'est survenu durant le suivi. Six patients ont été traités de manière appropriée pour un ou plusieurs épisodes de fibrillation ou de tachycardie ventriculaire rapide. Des chocs inappropriés sont survenus chez 5 patients durant le suivi. Les épisodes de fibrillation ventriculaire et de tachycardie ventriculaire n'ont pas été correctement diagnostiqués et traités dans 1 cas.

Un défibrillateur en attendant la greffe?

La liste d'attente des candidats à une transplantation cardiaque s'allonge tandis que le nombre d'implantations de défibrillateur et d'appareil d'assistance ventriculaire gauche s'accroît. Dans quelle mesure et avec quel impact sur la survie?

Les recommandations de l'ESC 2015 concernant les patients avec arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite préconisent l'implantation d'un défibrillateur chez les sujets qui figurent sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque. Il ne s'agit toutefois que d'une recommandation de niveau C, basée sur un niveau de preuve II a. Afin d'étayer ce concept, les hôpitaux universitaires de Leuven ont mis sur pied un registre rétrospectif concernant tous les patients inscrits sur liste d'attente entre 2002 et 2014. Les investigateurs ont ainsi considéré trois périodes: 2002 à 2005 (P1), 2006 à 2009 (P2) et 2010 à 2014 (P3).

Le nombre de patients inclus dans l'analyse



a été 286. Parmi ceux-ci 49% ont eu un défibrillateur. Les investigateurs ont observé une augmentation progressive et significative du temps sur liste d'attente. Le recours aux défibrillateurs a lui aussi augmenté de manière significative: P1 28%, P2 53,1%, P3 64,9% ($p < 0,001$). Une évolution similaire a été observée pour les appareils d'assistance ventriculaire gauche: 26,9%, 51% et 56,7%. La proportion de malades bénéficiant effectivement d'une greffe n'a en revanche pas été modifiée. L'implantation d'un défibrillateur tend à être associée à une amélioration de la survie ($p = 0,07$).

Un smartphone pour dépister la FA?



Encore un exemple de ce que peuvent apporter les technologies digitales en matière de soins de santé.

L'intérêt d'un dépistage de la FA, souvent asymptomatique donc non traitée, est clairement établi. La semaine du rythme cardiaque a donné l'occasion à l'équipe de cardiologie du *Ziekenhuis Oost-Limburg* et de l'*AZ Delta de Roeselaere*, renforcée par la *Mobile Health Unit* de la Faculté de Médecine et des Sciences de la Vie de l'université d'Hasselt d'évaluer

les performances de deux applications pour smartphone dans ce dépistage: *Alivecor* et *FibriCheck*. Dans le premier cas, il suffit au patient de placer les doigts des deux mains sur la face postérieure du smartphone. L'électrocardiogramme apparaît en 30 secondes. La seconde technologie est basée sur la photopléthysmographie. Dans ce cas, il suffit au patient de placer un doigt sur la caméra du smartphone.

Dans l'étude présentée, si l'une des deux technologies décelait un rythme cardiaque irrégulier, le cardiologue effectuait un enregistrement électrocardiographique à 12 dérives. Les résultats semblent convaincants: sensibilité de 100% et spécificité de 99,6% pour l'application *Alivecor*, sensibilité de 100% et de 95,6% pour le *FibriCheck*. A suivre.



NEW

▼ 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. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME:** Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets*. Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets**. Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets***. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each film-coated tablet contains 24.3 mg sacubitril and 25.7 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)*. Each film-coated tablet contains 48.6 mg sacubitril and 51.4 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)**. Each film-coated tablet contains 97.2 mg sacubitril and 102.8 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)***. For the full list of excipients, see full SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet. Violet white ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “L1” on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm*. Pale yellow ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “L1” on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm**. Light pink ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “L1” on the other side. Approximate tablet dimensions 15.1 mm x 6.0 mm***. **Therapeutic indications:** Entresto is indicated in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. **Posology and method of administration:** The recommended starting dose of Entresto is one tablet of 49 mg/51 mg twice daily, except in the situations described below. The dose should be doubled at 2-4 weeks to the target dose of one tablet of 97 mg/103 mg twice daily, as tolerated by the patient. If patients experience tolerability issues (systolic blood pressure [SBP] \leq 95 mmHg, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended. In PARADIGM-HF study, Entresto was administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other angiotensin II receptor blocker (ARB). There is limited experience in patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, therefore a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily and slow dose titration (doubling every 3-4 weeks) are recommended in these patients. Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level $>$ 5.4 mmol/l or with SBP $<$ 100 mmHg. A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered for patients with SBP \geq 100 to 110 mmHg. Entresto should not be co-administered with an ACE inhibitor or an ARB. Due to the potential risk of angioedema when used concomitantly with an ACE inhibitor, it must not be started for at least 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy. The valsartan contained within Entresto is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations. If a dose is missed, the patient should take the next dose at the scheduled time. **Special populations: Elderly population.** The dose should be in line with the renal function of the elderly patient. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild (Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] 60-90 ml/min/1.73 m²) renal impairment. A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered in patients with moderate renal impairment (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²). As there is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (eGFR $<$ 30 ml/min/1.73 m²). Entresto should be used with caution and a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily is recommended. There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of Entresto is not recommended. **Hepatic impairment:** No dose adjustment is required when administering Entresto to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification). There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with AST/ALT values more than twice the upper limit of the normal range. Entresto should be used with caution in these patients and the recommended starting dose is 24 mg/26 mg twice daily. Entresto is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification).

1. McMurray J et al. NEJM 2014; 371(11): 993-1004

2. Entresto® SmPC, June 2016

*Regular patient co-pay

When you see symptoms,
IT'S TIME FOR ENTRESTO^{®2}



Entresto[®]
sacubitril/valsartan

	Public Price	Patient co-pay*
ENTRESTO [®] 24mg/26mg (28 tablets)	€ 83,80	€ 11,80
ENTRESTO [®] 49mg/51mg (56 tablets)	€ 158,62	€ 11,80
ENTRESTO [®] 97mg/103mg (56 tablets)	€ 158,62	€ 11,80

“[The PARADIGM-HF] study was designed to provide evidence to support the replacement of ACE inhibitors or ARBs with LCZ696 [ENTRESTO[®]] in the management of chronic heart failure.”¹



Paediatric population: The safety and efficacy of Entresto in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration. Oral use. Entresto may be administered with or without food. The tablets must be swallowed with a glass of water. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. Concomitant use with ACE inhibitors. Entresto must not be administered until 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy. Known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy. Hereditary or idiopathic angioedema. Concomitant use with aliskiren-containing medicinal products in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m²). Severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and cholestasis. Second and third trimester of pregnancy. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: see full SmPC. The most commonly reported adverse reactions during treatment with Entresto were hypotension, hyperkalaemia and renal impairment. Angioedema was reported in patients treated with Entresto (see description of selected adverse reactions). The safety of Entresto in patients with chronic heart failure was evaluated in the pivotal phase 3 study PARADIGM-HF, which compared patients treated twice daily with Entresto 97 mg/103 mg (n=4,203) or enalapril 10 mg (n=4,229). Patients randomised to the Entresto group received treatment for a median duration of exposure of 24 months; 3,271 patients were treated for more than one year. In the PARADIGM-HF study, subjects were previously treated with ACE inhibitors and/or ARBs and also had to successfully complete sequential enalapril and Entresto run-in periods (median drug exposure of 15 and 29 days, respectively) prior to the randomised double-blind period. During the enalapril run-in period, 1,102 patients (10.5%) permanently discontinued from the study, 5.6% because of an adverse reaction, most commonly renal dysfunction (1.7%), hyperkalemia (1.7%) and hypotension (1.4%). During the Entresto run-in period, 10.4% of patients permanently discontinued, 5.9% because of an adverse reaction, most commonly renal dysfunction (1.8%), hypotension (1.7%) and hyperkalemia (1.3%). Due to discontinuations during the run-in period, the adverse reaction rates may be lower than the adverse reaction rates expected in clinical practice. Discontinuation of therapy due to an adverse reaction in the double-blind period of the PARADIGM-HF study occurred in 450 Entresto-treated patients (10.7%) and 516 enalapril-treated patients (12.2%). Description of selected adverse reactions: see full SmPC. **System Organ Class.** *Preferred term.* Frequency category. **Blood and lymphatic system disorders:** *Anaemia:* Common. **Immune system disorders:** *Hypersensitivity:* Uncommon. **Metabolism and nutrition disorders:** *Hyperkalaemia*:* Very common; *Hypokalaemia:* Common; *Hypoglycaemia:* Common. **Nervous system disorders:** *Dizziness:* Common; *Headache:* Common; *Syncope:* Common; *Dizziness postural:* Uncommon. **Ear and labyrinth disorders:** *Vertigo:* Common. **Vascular disorders:** *Hypotension*:* Very common; *Orthostatic hypotension:* Common. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** *Cough:* Common. **Gastrointestinal disorders:** *Diarrhoea:* Common; *Nausea:* Common; *Gastritis:* Common. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** *Pruritus:* Uncommon; *Rash:* Uncommon; *Angioedema*:* Uncommon. **Renal and urinary disorders:** *Renal impairment*:* Very common; *Renal failure (renal failure, acute renal failure):* Common. **General disorders and administration site conditions:** *Fatigue:* Common; *Asthenia:* Common. *See description of selected adverse reactions. 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 listed in Appendix V. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, United Kingdom; EU/1/15/1058/001, EU/1/15/1058/002-004, EU/1/15/1058/005-007, EU/1/15/1058/008-010, EU/1/15/1058/011-013, EU/1/15/1058/014-016. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:**16.06.2016



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

Les essais croisés

Justine Slomian, Pr Olivier Bruyère

Unité de soutien méthodologique en épidémiologie et en biostatistiques, CHU Sart Tilman, ULg

Dans ce nouvel épisode de notre feuilleton épidémiostatistique, nous nous penchons sur un design d'étude particulier: l'essai croisé ou *cross over* en anglais, dans lequel les sujets reçoivent successivement les différentes modalités de traitement que l'on désire comparer.

Lu dans *The British Journal of Nutrition*

Une étude publiée récemment dans *The British Journal of Nutrition* (Shi & Williamson, 2016) est assez originale de par sa méthodologie. En effet, les auteurs ont évalué l'effet d'un flavonoïde (métabolite secondaire des plantes) sur la variation de l'acide urique plasmatique par rapport à un placebo. Des patients avec une concentration plasmatique élevée d'acide urique – mais toujours considérée dans la norme – ont été randomisés en deux groupes. Le premier groupe a d'abord reçu le traitement pendant 4 semaines et a ensuite reçu le placebo durant les 4 semaines suivantes. A l'inverse, le second groupe a d'abord reçu le placebo pendant 4 semaines et a ensuite reçu le traitement hypertenseur durant les 4 semaines suivantes. Une période de sevrage (wash out) de 4 semaines a été instaurée entre les deux traitements. A la fin de la période étudiée, l'étude montre une baisse significative de la concentration plasmatique en acide urique avec le traitement étudié par rapport au placebo. **L'originalité de cette étude est que tous les patients ont reçu, à des moments différents, le traitement actif ET le traitement placebo. Il s'agit d'une étude dite en «essai croisé».**

Principe

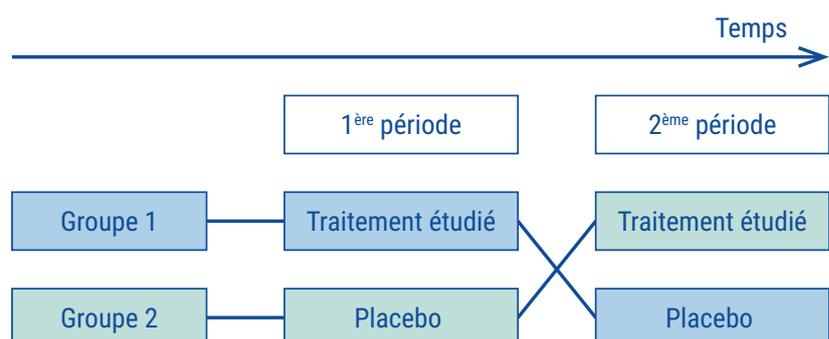
L'essai croisé ou *cross-over study* utilise donc le **patient comme son propre témoin**. Tous les patients reçoivent les deux traitements à comparer (le traitement étudié et le traitement contrôle) dans un ordre aléatoire. Chaque patient est donc «utilisé» deux fois, ce qui permet de réduire le nombre de sujets à inclure.

Le temps de participation d'un patient à l'essai croisé est donc divisé en **deux périodes de temps égales**. Durant chacune de ces périodes, le patient recevra un traitement différent. Dans notre exemple, le groupe 1 reçoit d'abord le traitement étudié sur une période donnée (4 semaines) et

ensuite le placebo durant la même période. Le groupe 2 reçoit d'abord le placebo et puis le traitement. Deux séquences de traitement sont donc possibles: le traitement étudié en premier puis le traitement contrôle ou bien le traitement contrôle d'abord et ensuite le traitement étudié. A mi-parcours, les patients d'un groupe de traitement rejoignent l'autre groupe de traitement et inversement. À la fin, tous les patients seront donc passés par chaque groupe de traitement.

L'ordre d'application des traitements (traitement-placebo ou placebo-traitement) est déterminé de façon **aléatoire** (randomisée).

Figure 1:
Représentation schématique d'un essai croisé.



La valeur du critère de jugement est mesurée à la fin de chaque période. Chaque patient produit donc une mesure du critère de jugement sous le traitement étudié et une mesure avec le traitement contrôle. Dans notre exemple, le critère de jugement est la concentration plasmatique en acide urique. Chaque patient de chaque groupe nous donnera donc une donnée de mesure de cette concentration en début et en fin de chacune des deux périodes d'évaluation. **Ces mesures permettront ainsi de calculer l'effet du traitement par comparaison.**

Les analyses statistiques dans ce type d'essais sont particulières. En effet, étant donné que chaque patient apparaît à la fois dans le groupe traité et dans le groupe contrôle, les deux échantillons ne sont pas indépendants. L'analyse statistique est donc réalisée avec les méthodes pour échantillons appariés. Pour chaque patient, la différence entre la valeur du critère de jugement sous traitement étudié et celle sous traitement contrôle est calculée. En l'absence d'effet traitement, ces différences vont fluctuer autour de zéro et dans le cas contraire autour de la vraie valeur de l'effet traitement. **Assez souvent, le critère de jugement n'est pas la valeur prise par un paramètre en fin de période de traitement mais bien son changement entre le début et la fin de chaque période de traitement.** Dans notre exemple, l'effet du traitement a été évalué par le changement de concentration plasmatique en acide urique pour chaque traitement. Pour chaque patient, deux changements sont donc mesurés: celui observé durant la première période et celui durant la seconde période. Ce sont ces changements qui sont comparés pour estimer l'effet traitement.

Le principal avantage de ce plan d'expérience est d'assurer une forte comparabilité des groupes contrôle et traité étant

donné que ce sont les mêmes patients que l'on retrouve dans ces deux groupes. **La prise du sujet comme son propre témoin diminue en fait la variabilité de la mesure de l'effet traitement; ce qui rend l'essai croisé, à effectif identique, plus puissant que l'essai en bras parallèles** (= deux groupes de patients constitués par randomisation de façon contemporaine et suivis en parallèle). **La variabilité inter-patients est supprimée et remplacée par une variabilité intra-patients, qui est souvent plus petite. Les mesures sont donc moins variables; il faut donc moins de sujets pour mettre en évidence un effet.** Cependant, ceci n'est vrai que si, effectivement, il existe une corrélation forte entre les mesures faites chez le même sujet. En effet, il faut que les mesures effectuées chez le même sujet soient moins variables que celles effectuées entre sujets. Si cela n'est pas vérifié, l'essai croisé n'est alors pas plus puissant.

L'essai croisé est inutilisable pour un critère de jugement basé sur la survenue d'un évènement clinique définitif (ex: décès, hospitalisation, etc.).

La forte corrélation entre les mesures réalisées chez un même patient est la condition la plus importante pour obtenir une réduction de variance dans les essais croisés. Le calcul du nombre de sujets prend donc en compte ce paramètre: **plus la corrélation est forte, moins l'effectif nécessaire à l'essai est important.**

Enfin, un autre atout de l'essai croisé serait la possibilité d'exprimer les résultats sous forme de «**préférence**» du malade pour l'un des traitements testés.

Quand peut-on utiliser ce design d'études?

De par ses conditions d'application, l'essai croisé ne peut pas être utilisé dans toutes les situations. Certaines conditions doivent être remplies...

- **L'essai croisé est inutilisable pour un critère de jugement basé sur la survenue d'un évènement clinique définitif** (ex: décès, hospitalisation, apparition d'une maladie comme la survenue d'une hépatite, etc.). En effet, le critère de jugement doit pouvoir être mesuré à plusieurs reprises chez le même sujet. Les évènements cliniques, comme la mortalité par exemple, doivent être exclus: un patient décédé en première période ne peut évidemment plus présenter le critère de jugement en seconde période!
- **Le critère de jugement doit donc être un critère binaire ou un évènement clinique qui peut se répéter.** Un critère succès/échec à partir de ce qui a été observé sur la période est régulièrement observé dans ce type d'essai. Dans notre exemple évaluant un flavonoïde, le succès peut être défini par le maintien de la concentration plasmatique en acide urique en dessous d'un seuil durant le traitement. Ce critère est observable de manière indépendante sur les deux périodes.
- **L'effet du traitement évalué ne doit pas être irréversible. Les sujets doivent se retrouver, en début de seconde période, dans un état identique à celui qu'ils avaient en début de première période.** Cela exclut donc les «traitements guérisseurs» comme la chirurgie. Le médicament donné en premier ne doit pas modifier l'état du patient au point que la prescription du second devienne sans objet (voire dangereuse).
- Si les deux traitements sont administrés simultanément, par exemple pour



ÉPIDÉMIO- STATISTIQUE

comparer deux effets à distance sur des lésions bilatérales, ils ne doivent pas interférer.

- **Un wash out** – période de lavage ou encore «fenêtre thérapeutique» – **doit être aménagé entre les deux périodes de l'essai pour que le premier traitement administré ainsi que ses effets disparaissent** (lavage pharmacocinétique et pharmacodynamique). Cette fenêtre permet donc le retour du patient à l'état de base (qu'il est souhaitable de vérifier). Les effets attendus ou non attendus du premier traitement doivent être terminés et évalués avant la prescription du second traitement. Une bonne connaissance du principe actif et des propriétés pharmacologiques du(des) traitement(s) ainsi que le respect des exigences éthiques sont donc nécessaires. La durée de ce wash out est donc variable et dépendante des traitements testés. Ceci permettra donc d'éviter des effets d'interactions entre les deux traitements ou entre le traitement et le placebo. La durée nécessaire au retour à l'état basal, après la première période de traitement, prête toujours à discussion.
- **L'effet d'un traitement doit être le même qu'il soit administré en premier ou en second.** Les résultats des traitements peuvent dépendre de leur ordre d'administration: cela signifie que l'effet d'un traitement donné est différent s'il est administré en premier ou en second lieu. Quel que soit ce traitement, la seconde période de l'essai donnera alors systématiquement des résultats meilleurs (ou moins bons) que la première. On parle d'un effet «ordre des traitements».
- **Les périodes d'évaluation thérapeutique doivent être relativement brèves** (conservation d'une faible

variabilité): les périodes de traitement trop longues exposent à ne plus traiter un état vraiment stable, trop courtes à ne pas donner aux produits le temps de manifester leurs effets.

- Étant donné que les sujets doivent se trouver dans un état identique au cours des deux périodes, **la maladie ne peut pas évoluer de façon notable entre les deux périodes.** Par exemple, elle ne doit pas guérir spontanément avant la fin de la deuxième période. Tous les types de maladie ne peuvent donc pas faire l'objet d'un essai croisé.
- Le nombre de perdus de vue doit être nul en première période. L'essai où le sujet est son propre témoin exige une **observation davantage prolongée** des malades que l'essai en deux groupes indépendants, ce qui augmente le risque de les perdre de vue.
- **Les mesures de l'efficacité du deuxième traitement ne doivent pas être modifiées par un effet d'apprentissage ou de conditionnement du patient lors de la première période, ni par le résultat observé lors de cette première période.** Par exemple, il est possible que les résultats de la seconde période diffèrent de la première période par accoutumance du sujet aux effets secondaires du traitement ou encore par apprentissage lorsque le patient doit remplir un questionnaire (connaissance quant au mécanisme d'action du médicament par exemple: si on le lui a expliqué lors de la première période, le résultat sera alors biaisé). Ces phénomènes introduisent un effet ordre qui rend la seconde période systématiquement non comparable à la première. L'égalité répartition des traitements sur les deux périodes prévient la survenue d'un biais, mais cet effet ordre entraîne une augmentation de la variabilité des mesures.

Formes particulières de l'essai croisé

Certaines situations se prêtent à des plans d'expériences similaires à l'essai croisé. En dermatologie, et encore plus en cosmétologie, les traitements topiques peuvent être appliqués simultanément chez le même patient sur deux champs cutanés différents. Encore faut-il que les traitements n'aient pas une diffusion systémique.

Concrètement, l'essai croisé n'est utilisable que dans des situations particulières: il est bien adapté aux **pathologies chroniques d'évolution stable** se manifestant par des épisodes de sévérité comparable (ce qui est rarement vérifié); **aux traitements dont les effets disparaissent rapidement** à leur arrêt ou avec une efficacité d'apparition rapide; il peut également convenir lorsque l'on évalue des critères de jugement intermédiaires (périodes d'évaluation courtes). L'inclusion ne doit donc porter que sur des patients susceptibles d'être traités pendant les deux séquences et il peut être parfois utile de vérifier le caractère stable de la maladie par une période d'observation sans traitement ou sous placebo.

Le principe de l'essai croisé peut également s'appliquer dans le cadre d'une étude correspondant à une succession d'administrations, dans un ordre aléatoire, de deux ou plusieurs traitements sur un seul et même patient. Ce type d'étude est utilisable pour évaluer des traitements dans des maladies très rares ou pour rechercher le traitement le plus adapté à un patient.

Bibliographie

- Bouvenot G, Vray M. Essais Cliniques: Théorie, pratique et critique - 4e Édition. Médecine-Sciences Flammarion 2009;462p.
- Bouyer J, Hémon D, Cordier S et al. Épidémiologie: Principes et méthodes quantitatives. Édition TEC&DOC Lavoisier 2009;498p.
- Cucherat M, Lièvre M, Leizorovicz A, Boissel JP. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale. Médecine-Sciences Flammarion 2004;375p.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Épidémiologie clinique. Édition Pradel 1998;279p.
- Shi Y & Williamson G. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. The British Journal of Nutrition 2016;115:1-7. doi:10.1017/S0007114515005310

Prévention de l'AVC/embolie systémique
chez les patients atteints de FA non valvulaire ¹

ELIQUIS®	5 mg x 56	81,11 €
ELIQUIS®	5 mg x 168	225,38 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 60	86,26 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 168	225,38 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 20	49,12 €

SUPÉRIORITÉ

démontrée sur le critère
de l'**AVC/
EMBOLIE
SYSTÉMIQUE**
vs. warfarine²

SUPÉRIORITÉ

démontrée sur
le critère des
**SAIGNEMENTS
MAJEURS**
vs. warfarine²

www.eliquis.be

ELIQUIS® LE CHAÎNON MANQUANT

Choisissez **ELIQUIS®**, le **seul** inhibiteur de facteur
Xa ayant démontré une réduction supérieure du
risque d'AVC/embolie systémique **ET** significativement
moins de saignements majeurs vs. warfarine ²⁻⁴

Eliquis®
apixaban

Veillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veillez également fournir à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®.

FA = fibrillation auriculaire

Références: 1. ELIQUIS®(apixaban), Résumé des Caractéristiques du Produit. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.
3. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-891. 4. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104.

Date de préparation: septembre 2016 Code matériel: 160840/432BE16PR09856

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Eliquis 2,5 mg comprimés pelliculés, Eliquis 5 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg ou 5 mg d'apixaban. Excipients à effet notoire Chaque comprimé pelliculé à 2,5 mg contient 51,43 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé), 2,5 mg : Comprimés jaunes, ronds, gravés avec 893 sur une face et 2/1 sur l'autre face. 5 mg : Comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique pour prothèse totale de hanche ou de genou. Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte. **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie** Prévention des ETE (pETEV) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des événements thromboemboliques veineux et des risques de saignement post-chirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoce. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche La durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de genou La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours. Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales de 5 mg par jour. Diminution de dose La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L). Le traitement doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (pETEV) La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous. **Tableau 1** : Traitement de la TVP ou de l'EP : 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours (Dose maximale quotidienne : 20 mg), suivis de 5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 10 mg). Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP : 2,5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 5 mg). La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie. Oubli d'une dose En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement avec deux prises par jour comme avant. **Relais de traitement** Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément. Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Eliquis doit débuter dès que l'INR (international normalised ratio) est < 2 . Relais d'Eliquis par un AVK Le traitement par Eliquis doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis. La co-administration d'Eliquis et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 . **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent : - pour la prévention des ETE dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tETEV), apixaban sera utilisé avec précaution ; - pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV : - les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. - les patients présentant une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg doivent également recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ni chez les patients dialysés, apixaban n'est donc pas recommandé. **Insuffisance hépatique** Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) $> 2 \times$ LNS) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée. Poids corporel pETEV et tETEV – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. FANV – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2). Sexe Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Sujets âgés pETEV et tETEV – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. FANV – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2). Cardioversion (FANV) Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du dextrose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 ml d'eau ou dans du dextrose à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique. Les comprimés écrasés d'Eliquis sont stables dans l'eau, le dextrose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures. **4.3 Contre-indications** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Saignement évolutif cliniquement significatif. • Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. • Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracérébrales majeures. • Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 7 études cliniques de Phase III incluant plus de 21 000 patients ; plus de 5 000 patients dans des études portant sur la pETEV, plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV, et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETE (tETEV), pour une exposition moyenne totale de 20 jours, 1,7 ans et 221 jours respectivement. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir Tableau 2 pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication). Dans les études relatives à la prévention des ETE, au total, 11 % des patients traités par 2,5 mg d'apixaban deux fois par jour ont présenté des effets indésirables. L'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 10 % dans les études apixaban vs enoxaparine. Dans les études chez des patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6 % dans l'étude apixaban vs acide acétylsalicylique. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence des saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris saignements du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18 % par an. Dans les études tETEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs enoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo. **Tableau des effets indésirables** Le tableau 2 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$) ; très rare ($< 1/10 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour les pETEV, la FANV et les tETEV respectivement. **Tableau 2 : Affections hémorragiques et du système lymphatique** Anémie – pETEV Fréquent. Thrombocytopenie – pETEV Peu fréquent. Affections du système immunitaire Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie – pETEV Rare – FANV Peu fréquent. Prurit – pETEV Peu fréquent – FANV Peu fréquent – tETEV Peu fréquent*. Affections du système nerveux Hémorragie cérébrale – FANV Peu fréquent – tETEV Rare. Affections oculaires Hémorragie de l'oeil (y compris hémorragie conjonctivale) – pETEV Fréquent – FANV Fréquent. Affections vasculaires Hémorragie, hématome – pETEV Fréquent – FANV Fréquent – tETEV Fréquent. Hypotension (y compris hypotension procédurale) – pETEV Peu fréquent. Affections intra-abdominales – FANV Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Épistaxis – pETEV Peu fréquent – FANV Fréquent – tETEV Fréquent. Hémoptysie – pETEV Rare – FANV Peu fréquent – tETEV Peu fréquent. Hémorragie du tractus respiratoire – FANV Rare – tETEV Rare. Affections gastro-intestinales Nausées – pETEV Fréquent. Hémorragie gastro-intestinale – pETEV Peu fréquent – FANV Fréquent – tETEV Fréquent. Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale – FANV Peu fréquent. Hématochézie – pETEV Peu fréquent – FANV Peu fréquent – tETEV Peu fréquent. Hémorragie rectale, saignement gingival – pETEV Rare – FANV Fréquent – tETEV Fréquent. Hémorragie rétro-péritonéale – FANV Rare. Affections hépatobiliaires Élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine – pETEV Peu fréquent. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Éruption cutanée – FANV Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques Hémorragie musculaire – pETEV Rare. Affections du rein et des voies urinaires Hématurie – pETEV Peu fréquent – FANV Fréquent – tETEV Fréquent. Affections des organes de reproduction et du sein Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale – FANV Peu fréquent – tETEV Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Hémorragie au site d'administration – FANV Peu fréquent. Investigations Sang occulte positif – FANV Peu fréquent – tETEV Peu fréquent. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Contusion – pETEV Fréquent – FANV Fréquent – tETEV Fréquent. Hémorragie post-procédurale (y compris hématome post-procédural, hémorragie de la plaie, hématome au site de ponction veineuse et hémorragie au site d'insertion du cathéter), sécrétion de la plaie, hémorragie au site de l'incision (y compris hématome au site de l'incision), hémorragie opératoire – pETEV Peu fréquent. Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision – FANV Peu fréquent – tETEV Peu fréquent. * Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETE). L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré de l'étendue du saignement (voir rubriques 4.4 et 5.1). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Royaume-Uni. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/11/691/001-015. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 18 Mai 2011 Date du dernier renouvellement : 14 Janvier 2016. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 23 Mars 2016. **11. DELIVRANCE** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



Bristol-Myers Squibb



Eliquis[®]
apixaban



La thérapie cellulaire du diabète: le point sur les actualités

Philippe A. Lysy

Laboratoire de Pédiatrie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCL;
Unité d'Endocrinologie Pédiatrique, Clin. Univ. Saint Luc, Bruxelles, UCL

La possibilité de remplacer des cellules β déficientes par de nouvelles cellules insulino-sécrétantes chez le patient diabétique est démontrée par le succès de la transplantation d'îlots pancréatiques. Le manque de donneurs cadavériques a stimulé la recherche de sources alternatives de cellules β , dont le palmarès est dominé par les cellules souches pluripotentes humaines pouvant acquérir des caractéristiques quasiment authentiques de cellules β et rétablir l'équilibre glycémique de souris diabétiques; néanmoins, elles comportent un risque carcinogénique actuellement inévitable. Le pancréas adulte héberge des compartiments cellulaires aux capacités de transdifférenciation établies pouvant être exploitées pharmacologiquement *in situ* ou via des phases d'expansion en culture. Cette revue adresse les nouveaux développements dans le contexte de la thérapie cellulaire du diabète.

Introduction

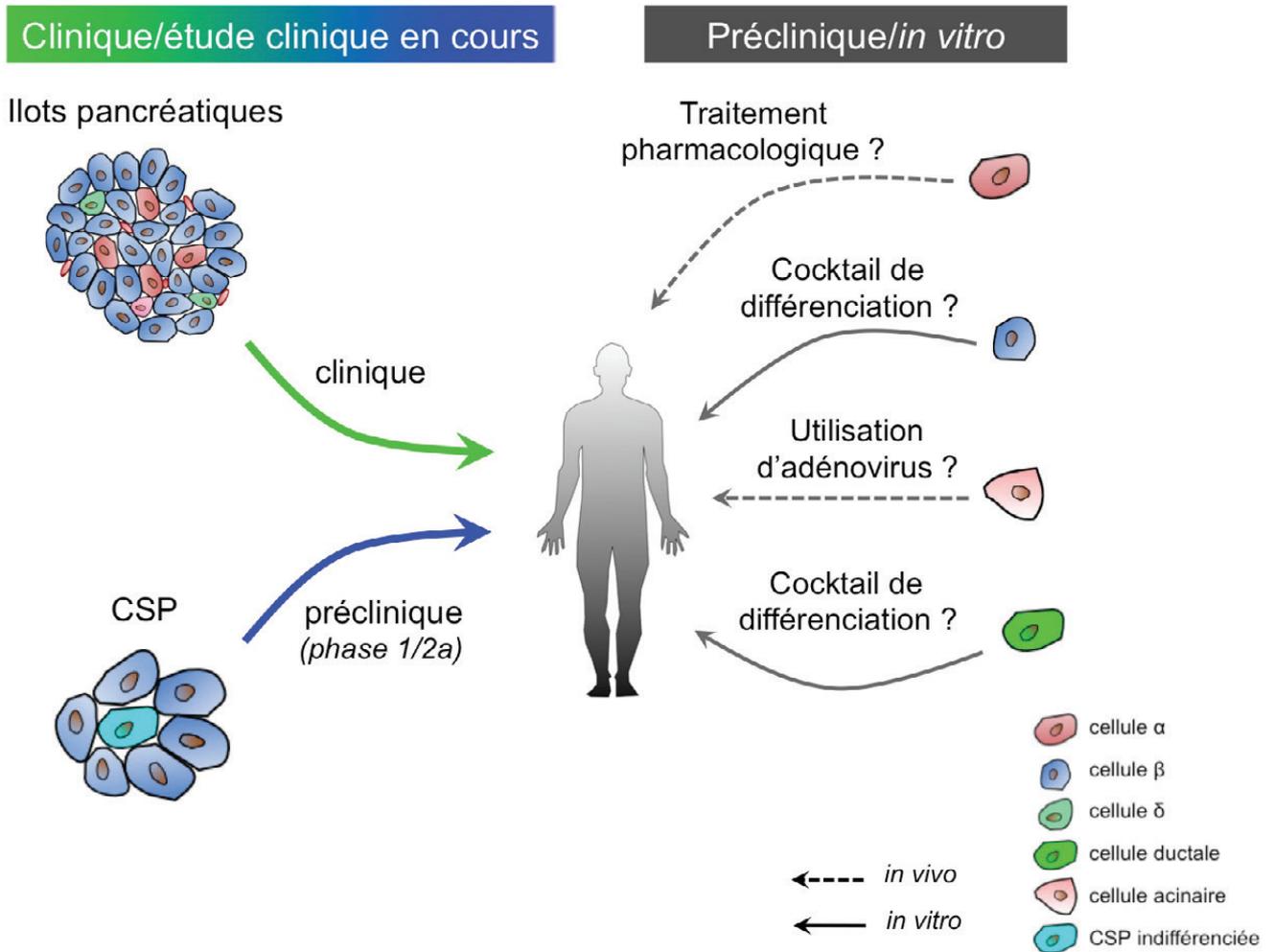
L'OMS estime à 350 millions le nombre d'individus dans le monde atteints de diabète, entité nosologique qui rassemble des troubles de l'homéostasie glucidique grevés d'un risque à long terme de complications micro- et macrovasculaires. Parmi ceux-ci prédomine le diabète de type 2 (DT2) qui se développe sur un terrain d'insulinorésistance largement déterminé génétiquement et entraînant à terme une dysfonction des cellules β insulino-sécrétantes. Dans le diabète de type 1 (DT1), qui représente 10% des cas recensés de diabète, une destruction auto-immune des cellules β est responsable d'une progression plus rapide de l'hypergly-

cémie et d'un âge d'apparition plus précoce (50% des patients sont diagnostiqués avant l'âge de 15 ans). Alors que les modifications du style de vie permettent de prévenir 60% des DT2, il n'y a à ce jour aucune stratégie de prévention du DT1 et les traitements actuels ne permettent pas d'atteindre les objectifs thérapeutiques en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1C) (1).

Le DT1 est donc la cible des stratégies de remplacement des cellules β qui ont vu le jour en 1966 à Minneapolis avec la première greffe de pancréas humain combinée à une greffe de rein (2). Après plus de 47.000 greffes d'organe (pancréas + rein

ou pancréas seul), la technique a été nettement raffinée et permet actuellement une survie des greffons d'environ 85% à 1 an post-chirurgie (3), ce qui en fait une option thérapeutique pour les patients diabétiques en insuffisance rénale (4). Cette technique n'est malgré tout pas généralisable étant donné les degrés de morbidité et mortalité associés au geste chirurgical (75% de survie à 10 ans), l'immunosuppression à vie et le manque de donneurs. Ces difficultés ont stimulé la recherche sur la thérapie cellulaire du diabète à partir de sources cellulaires variées telles que les îlots pancréatiques, les cellules souches pluripotentes ou les cellules somatiques adultes du pancréas (Figure 1).

Figure 1: Sources tissulaires disponibles pour la thérapie cellulaire du diabète et méthodes envisageables ou documentées de transdifférenciation ou redifférenciation (*in vivo* ou *in vitro*) de cellules pancréatiques endocrines (cellules α et β) ou exocrines (cellules acinaires et ductales). CSP: cellules souches pluripotentes.



Transplantation des îlots pancréatiques

La transplantation des îlots de Langerhans du pancréas humain s'est développée dans les années 1970 comme alternative moins invasive à la greffe de pancréas entier. Cette technique a bénéficié de la découverte des chambres de Ricordi pour la purification des îlots et du protocole de transplantation d'Edmonton associant entre autres l'infusion des cellules dans la veine porte (les îlots s'implantant alors dans le parenchyme

hépatique) et l'utilisation d'un cocktail d'immunosupresseurs incluant le tacrolimus, le sirolimus et le daclizumab. Ce dernier a fait l'objet d'une étude qui a permis à l'équipe de Shapiro de démontrer en 2000 l'efficacité de la thérapie cellulaire du diabète (5). La technique de greffe d'îlots a subi ensuite quelques améliorations qui ont permis d'accroître la proportion de patients insulino-indépendants à 44% après 3 ans post-greffe, la majorité des patients (60%) conservant une HbA1C en dessous de 6,5% (6).

Le consortium de transplantation d'îlots (CIT) a établi un registre qui permet de documenter les conditions et l'évolution des greffes cliniques: selon une étude rétrospective récente (7), la plupart des patients reçoivent actuellement un régime immunosuppresseur associant des anticorps anti-cellules T et des inhibiteurs du TNF α pour l'induction, et des inhibiteurs de la calcineurine et de mTOR pour la maintenance en post-greffe. Ces nouveaux protocoles pourraient avoir un impact impor-

tant sur la survie à long terme des greffons, comme en témoigne l'étude EXIIST (8) démontrant, chez 7 patients traités au long cours (tacrolimus + sirolimus ou mycophenolate mofetil), la persistance d'une fonction des îlots jusqu'à 10,9 ans post-greffe avec un impact positif sur le contrôle glycémique (HbA1c moyenne = 6,3%). Globalement, ces patients sont restés insulino-indépendants pendant 54 mois après transplantation, sans rencontrer d'effets secondaires majeurs. Une étude actuelle du CIT (CIT07), combinant le sirolimus, les globulines anti-thymocytes et l'etanercept pour l'induction et le tacrolimus et le sirolimus pour l'entretien, a comme objectif primaire le contrôle glycémique des patients (HbA1c < 7%) et l'éviction des hypoglycémies sévères à 1 an après greffe d'îlots (9). D'autres protocoles sont en cours d'évaluation à l'Université de Miami, notamment l'association du *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* et de l'exénatide, qui, comme supplément aux protocoles classiques, semble permettre la fonction des greffons pour une période prolongée de 4.500 jours (10).

Malgré ces efforts, la transplantation d'îlots reste limitée par de nombreux obstacles, entre autres le manque de donneurs cadavériques, le besoin de 2 à 3 pancréas pour collecter une masse critique d'îlots transplantables, l'immunosuppression à long terme, et la survie limitée des greffons. Certaines études évaluent actuellement la possibilité d'améliorer l'oxygénation des îlots au niveau du site de transplantation. L'équipe de Shapiro a développé un système implantable en sous-cutané (cathéter en nylon) permettant une néo-vascularisation au préalable du site de transplantation (11), avec un effet bénéfique reporté sur la fonctionnalité des îlots greffés et sur leur capa-

cité à normaliser les glycémies des souris diabétiques transplantées. D'autres pistes sont en cours d'analyse, comme l'usage du *Vascular Endothelial Growth Factor* (12), qui pourrait être administré localement et stimuler l'irrigation sanguine locale des îlots. Enfin, les techniques de micro- et macro-encapsulation sont en constante évolution et pourraient à terme représenter une solution viable à l'implantation des îlots, sans recours aux protocoles d'immunosuppression (13). Cette possibilité doit néanmoins encore faire ses preuves dans le contexte clinique.

Cellules souches pluripotentes

Les cellules souches pluripotentes (CSP) – embryonnaires ou induites – représentent le fer de lance des stratégies de production *in vitro* et *de novo* de cellules β fonctionnelles. Leurs avantages sont multiples: disponibilité à large échelle, efficacité de différenciation et phénotypes cellulaires établis. Après quelques hésitations en termes de conditions de culture et d'identification des cellules insuline+, le domaine des cellules souches embryonnaires (CSE) a connu un essor spectaculaire après la publication des travaux de l'équipe de ViaCyte en 2006-2008: la démonstration fut faite de la capacité d'un protocole de différenciation à plusieurs étapes (contenant des petites molécules et des facteurs de croissance) d'induire la production *in vitro* d'une population contenant 12% de cellules sécrétant l'insuline (14, 15). Malgré l'augmentation de la sécrétion d'insuline par les CSE différenciées après incubation avec divers sécrétagogues (ex: tolbutamide, chlorure de potassium, isobutylméthylxanthine), les cellules ne répondaient pas au stimulus glucosé. Le volet *in vivo* de ces investigations a en outre montré la capacité des progéniteurs pancréatiques dérivés de CSE humaines à

continuer leur processus de différenciation durant 3-4 mois après transplantation dans des souris immunodéprimées. Après cette échéance, les souris traitées par streptozotocine (qui détruit les cellules β par transport via GLUT2) maintenaient une glycémie normale grâce à la sécrétion d'insuline humaine par les greffons de CSE différenciées – démontrant leur capacité à produire des quantités physiologiques d'insuline active.

L'enthousiasme généré par ces études *in vivo* a été obscurci par la démonstration de la propension des CSE à former des tératomes par prolifération et différenciation incontrôlée des populations cellulaires indifférenciées (16). Le risque réside dans la transplantation de CSE ayant accumulé, dans le décours de cycles de prolifération *in vitro*, des anomalies chromosomiques conférant un risque de cancérisation (17). Les tentatives de sélection (par cytométrie en flux ou biologie moléculaire) des CSE engagées dans le processus de différenciation endocrine n'ont pas permis à ce jour d'assurer l'innocuité des préparations cellulaires; la résolution des techniques de tri cellulaire n'est pas suffisante pour éliminer la faible quantité de cellules pluripotentes suffisantes pour le développement d'un phénomène tumoral.

Malgré ces difficultés, le champ d'application des CSE a été largement élargi par la publication en 2014 de deux études démontrant les capacités des CSE à acquérir des caractéristiques matures de cellules β *in vitro*. L'équipe de Kieffer à Vancouver a publié des révisions successives du protocole de ViaCyte (18, 19) pour aboutir à la production *ex vivo* en 40 jours de cellules endocrines exprimant toutes les caractéristiques de cellules β hormis le processus calcium-dépendant de sécrétion d'insuline (20). Leurs cellules β

> suite en page 44

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** BRILIQUE 60 mg, comprimés pelliculés. BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de ticagrégror. Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de ticagrégror. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés roses, biconvexes, roses portant la mention « + » au-dessus d'un « T » sur une face, l'autre face étant lisse. Comprimés roses, biconvexes, jaunes portant la mention « 90 » au-dessus d'un « T » sur une face, l'autre face étant lisse. 4. **DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes ayant : • un syndrome coronaire aigu (SCA) ou • des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) et à haut risque de développer un événement athérotrombotique (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). 4.2 **Posologie et mode d'administration** Posologie Les patients sous Brilique doivent également prendre une faible dose quotidienne d'AAS (75 à 150 mg) en traitement d'entretien, sauf contre-indication spécifique *Syndromes coronaires aigus* Le traitement par Brilique doit être initié à une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour. Le traitement par Brilique 90 mg administré deux fois par jour est recommandé pendant 12 mois chez les patients ayant présenté un SCA, à moins que son arrêt soit cliniquement indiqué (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). *Antécédents d'infarctus du myocarde* Brilique 60 mg administré deux fois par jour est la dose recommandée lorsque la prolongation du traitement est nécessaire chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde datant d'au moins un an et à haut risque de développer un événement athérotrombotique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le traitement peut être initié sans interruption en continu du traitement initial d'un an par Brilique 90 mg ou par un autre inhibiteur du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP) chez les patients ayant un SCA avec un haut risque de développer un événement athérotrombotique. Le traitement peut également être initié jusqu'à 2 ans après l'infarctus du myocarde ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédé par un inhibiteur de l'ADP. Les données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de Brilique au-delà d'une prolongation du traitement de 3 ans sont limitées. Si un changement de traitement est nécessaire, la première dose de Brilique doit être administrée dans les 24 heures suivant la dernière dose de l'autre antiagrégant plaquettaire. *Oublis de doses* Les oublis de doses doivent également être évités. En cas d'oubli d'une dose de Brilique, le patient ne doit prendre qu'un seul comprimé, à l'heure de sa prise habituelle suivante (dose prélevée suivant l'oubli). *Populations particulières* Sujets âgés Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance rénale* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune information n'est disponible concernant le traitement des patients en hémodialyse. Le traitement par le ticagrégror n'est donc pas recommandé chez ces patients. *Insuffisance hépatique* Le ticagrégror n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et donc son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 'Contre-indications'). Seules des informations limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé, mais le ticagrégror doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique* La sécurité d'emploi et l'efficacité du ticagrégror chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Mode d'administration* Voie orale. Brilique peut être administré au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés en entier, les comprimés peuvent être écrasés en une poudre fine et mélangés dans un demi-verre d'eau et bus immédiatement. Le verre doit être rincé avec un peu plus d'un demi-verre d'eau et le contenu doit être bu. Le mélange peut également être administré via une sonde naso-gastrique (CH0 ou plus). Il est important de nettoyer la sonde naso-gastrique en y faisant passer de l'eau après administration du mélange. 4.3 **Contre-indications** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP (voir rubrique 'Effets indésirables') - Saignement pathologique en cours - Antécédent d'hémorragie intracranienne (voir rubriques 'Effets indésirables') - Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP) - L'administration concomitante de ticagrégror avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, claritromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrégror (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). 4.4 **Effets indésirables** *Résumé du profil de sécurité d'emploi* Le profil de sécurité d'emploi du ticagrégror a été évalué lors de deux essais cliniques de phase 3 à grande échelle (PLATO et PEGASUS) ayant inclus plus de 39 000 patients (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Dans l'étude PLATO, l'incidence des arrêts dus à des événements indésirables a été plus élevée chez les patients sous ticagrégror que sous clopidogrel (7,4 % vs 5,4 %). Dans l'étude PEGASUS, l'incidence des arrêts dus à des événements indésirables a été plus élevée chez les patients sous ticagrégror que sous AAS en monothérapie (16,1 % pour le ticagrégror 60 mg avec AAS vs 8,5 % pour l'AAS en monothérapie). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le ticagrégror ont été des cas de saignements et de dyspnée (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). *Liste tabulée des effets indésirables* Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors des études ou ont été rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation du ticagrégror (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés selon la classification par système d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence et présentés par ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/100$), fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). *Description d'effets indésirables sélectionnés* **Saignements** Observations relatives aux saignements lors de l'étude PLATO Le Tableau 2 présente l'évolution globale des taux de saignements dans l'étude PLATO. Tableau 2 – Analyse des événements hémorragiques totaux, estimations de Kaplan-Meier. Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « majeurs/fatals/engageant le pronostic vital » selon le critère PLATO, TIMI Majeurs et TIMI mineurs n'était pas différent entre le ticagrégror et le clopidogrel (Tableau 2). Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs suivant la définition PLATO sous ticagrégror que sous clopidogrel. Dans l'étude PLATO, il y a eu peu de saignements fatals : 20 (0,2 %) pour ticagrégror et 23 (0,3 %) sous clopidogrel (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Aucun des facteurs suivants, âge, sexe, poids, origine ethnique, origine géographique, maladies associées, traitements associés, antécédents médicaux incluant les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires, n'a permis de prédire les saignements globaux ou les saignements majeurs (définition PLATO) non liés à une procédure interventionnelle. Il n'y a donc pas de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit. *Saignements liés à un pontage aorto-coronaire* : dans l'étude PLATO, 1584 patients (12 % de la cohorte) ont eu un pontage aorto-coronaire (PAC) et 42 % d'entre eux ont eu un saignement majeur fatal ou engageant le pronostic vital selon le critère PLATO sans différence entre les groupes de traitement. *Saignements fatals liés à un pontage aorto-coronaire* sont survenus chez 6 patients dans chaque groupe de traitement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). *Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure* : le ticagrégror et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs/fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements définis comme « total majeurs » selon le critère PLATO, TIMI majeurs et TIMI mineurs et mineurs étaient plus fréquents avec le ticagrégror. De même, lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements sont survenus sous ticagrégror que sous clopidogrel (Tableau 2). Les arrêts de traitement liés à des saignements non liés à une procédure ont été plus fréquents sous ticagrégror (2,9 %) que sous clopidogrel (1,2 %) ; $p < 0,001$. *Saignements intracranien* : il y a plus de saignements intracranien non reliés à une procédure dans le groupe ticagrégror ($n=27$ saignements chez 26 patients, 0,3 %) que dans le groupe clopidogrel ($n=14$ saignements, 0,2 %) avec onze saignements fatals sous ticagrégror contre un sous clopidogrel. Il n'y pas eu de différence sur la totalité des hémorragies fatales. *Observations relatives aux saignements lors de l'étude PEGASUS* Le Tableau 3 présente l'évolution globale des taux de saignements dans l'étude PEGASUS. Dans l'étude PEGASUS, les hémorragies majeures (définition TIMI) ont été plus fréquentes sous ticagrégror 60 mg administré deux fois par jour que sous AAS en monothérapie. Aucune augmentation du risque hémorragique n'a été observée pour les saignements fatals, et seule une augmentation mineure a été observée pour les hémorragies intracranien comparativement à l'AAS en monothérapie. Quelques événements hémorragiques fatals sont survenus au cours de l'étude, 11 (0,3 %) pour le ticagrégror 60 mg et 12 (0,3 %) pour l'AAS en monothérapie. L'augmentation observée du risque de saignements majeurs TIMI avec le ticagrégror 60 mg a été principalement due à une fréquence plus élevée des autres saignements majeurs TIMI, liés à des événements gastro-intestinaux. Des augmentations des profils de saignements similaires aux saignements majeurs TIMI ont été observées pour les catégories de saignements majeurs ou mineurs TIMI, majeurs PLATO et majeurs ou mineurs PLATO (voir Tableau 3). L'arrêt du traitement en raison de saignements a été plus fréquent avec le ticagrégror 60 mg qu'avec l'AAS en monothérapie (respectivement 6,2 % et 1,5 %). La majorité de ces saignements a été de moindre sévérité (nécessitant un acte médical selon la définition TIMI, par exemple épistaxis, ecchymose et hématomes). Le profil des saignements sous ticagrégror 60 mg a été constant sur plusieurs sous-groupes prédéfinis (par exemple par âge, sexe, poids, origine ethnique, région géographique, pathologies concomitantes, traitement concomitant et antécédents médicaux) pour les saignements majeurs TIMI, majeurs ou mineurs TIMI et majeurs PLATO. *Saignements intracranien* : des HIC spontanés ont été rapportés à des taux similaires pour le ticagrégror 60 mg et l'AAS en monothérapie ($n=13$, 0,2 % dans les deux groupes de traitement). La fréquence des HIC d'origine traumatique ou dues à une procédure a été légèrement plus élevée avec le ticagrégror 60 mg ($n=15$, 0,2 %) qu'avec l'AAS en monothérapie ($n=10$, 0,1 %). Six HIC fatales sont survenues avec le ticagrégror 60 mg et 5 avec l'AAS en monothérapie. L'incidence des saignements intracranien était faible dans l'étude PLATO, les cas de dyspnée rapportés ont été le plus souvent d'intensité légère à modérée (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Les patients ayant rapportés une dyspnée avaient tendance à être plus âgés et avaient plus fréquemment présenté une dyspnée, une ICC, une BPCO ou un asthme à l'inclusion. *Investigations* Augmentation de l'acide urique : dans l'étude PLATO, l'uricémie a dépassé la limite supérieure de la normale chez 22 % des patients recevant le ticagrégror contre 13 % des patients recevant le clopidogrel. Les proportions correspondantes dans l'étude PEGASUS ont été de 91 %, 8,8 % et 5,5 % respectivement pour le ticagrégror 90 mg, le ticagrégror 60 mg et le placebo. L'uricémie moyenne a augmenté d'environ 15 % sous ticagrégror, contre environ 7,5 % sous clopidogrel, et après l'arrêt du traitement une diminution d'environ 7 % a été observée sous ticagrégror mais pas de diminution observée sous clopidogrel. Dans l'étude PEGASUS, une augmentation transitoire de l'uricémie moyenne de 6,3 % et 5,6 % a été observée respectivement sous ticagrégror 90 mg et 60 mg, comparativement à une diminution de 1,5 % dans le groupe placebo. Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue d'une arthrite goutteuse était de 0,2 % pour le ticagrégror contre 0,1 % pour le clopidogrel. Les proportions correspondantes pour la goutte/arthrite goutteuse dans l'étude PEGASUS ont été de 1,6 %, 1,5 % et 1,1 % respectivement pour le ticagrégror 90 mg, le ticagrégror 60 mg et le placebo. *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 déclarant tout effet indésirable suspecté à : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance EUR01STATION II, Place Victor Hoffa, 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@agg.afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: <http://www.mps.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>, **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**, AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertälje Suède. 6. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/01/655/001-011, EU/1/01/655/001-006, 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale, 8. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**, 09/2016, Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Tableau 1 - Effets indésirables par fréquence et classe de système d'organes (SOC)

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Saignements d'une tumeur ^a
Affections hématologiques et du système lymphatique	Saignements dus à des troubles hématologiques ^b		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité incluant angio-œdème ^c
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperuricémie ^d	Goutte/ Arthrite goutteuse	
Affections psychiatriques			Confusion
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse, syncope, céphalée	Hémorragie intracranienne
Affections oculaires			Hémorragie de l'œil ^e
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	Otorragie
Affections vasculaires		Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Saignement de l'appareil respiratoire ^f	
Affections gastrointestinales		Hémorragie gastrointestinale ^g , Diarrhée, Nausée, Dyspepsie, Constipation	Hémorragie rétro-péritonéale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Saignement sous-cutané ou dermatite ^h , Rash, Prurit	
Affections du tissu musculo-squelettique systémique et os			Saignement musculaire ⁱ
Affections du rein et des voies urinaires		Saignement des voies urinaires ^j	
Affections des organes de reproduction et du sein			Saignement des organes de la reproduction ^k
Investigations		Créatinine sanguine augmentée ^l	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Hémorragie post intervention, Saignement traumatique ^m	

Tableau 2 - Analyse des événements hémorragiques totaux, estimations de Kaplan-Meier à 12 mois (PLATO)

	Ticagrégror 90 mg deux fois par jour N=9235	Clopidogrel N=9186	Valeur de p ^a
Total Majeurs, définition PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majeurs Fatals/Engageant le pronostic vital, définition PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majeurs non liés à un PAC, définition PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majeurs non liés à une procédure, définition PLATO	3,1	2,3	0,0058
Total Majeurs + Mineurs, définition PLATO	16,1	14,6	0,0084
Majeurs + Mineurs non liés à une procédure, définition PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Majeurs, définition TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majeurs + Mineurs, définition TIMI	11,4	10,9	0,3272

Définitions des catégories de saignements : **Saignements Majeurs, Fatals, Engageant le pronostic vital :** Cliniquement évidents avec une perte de plus de 50 g/l d'hémoglobine ou la transfusion d'au moins 4 culots globulaires ; ou fatals ; ou intracranien ; ou intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque ; ou avec choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant une intervention chirurgicale ou le recours à des vasopresseurs. **Autres Majeurs :** Cliniquement évidents avec une perte de 30 à 50 g/l d'hémoglobine ou la transfusion de 2 à 3 culots globulaires ; ou entraînant un handicap significatif. **Saignements Mineurs :** Nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement. **Saignements Majeurs, définition TIMI :** Cliniquement évidents avec une diminution de plus de 50 g/l d'hémoglobine ou saignement intracranien. **Saignements mineurs, définition TIMI :** Cliniquement évidents avec une diminution de 30 à 50 g/l d'hémoglobine. ^a Valeur de p calculée à partir d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement à titre de seule variable explicative.

Tableau 3 – Analyse des événements hémorragiques totaux, estimations de Kaplan-Meier à 36 mois (étude PEGASUS)

Critères de sécurité d'emploi	Ticagrégror 60 mg deux fois par jour + AAS N=6958		AAS en monothérapie N=6996	
	KM %	Risque relatif (IC à 95 %)	KM %	Valeur de p
Catégories de saignements, définitions TIMI				
TIMI Majeurs	2,3	2,32 (1,68 - 3,21)	1,1	<0,0001
Fatals	0,3	1,00 (0,44 - 2,27)	0,3	1,0000
HIC	0,6	1,33 (0,77 - 2,31)	0,5	0,3130
Autres Majeurs, définition TIMI	1,6	3,61 (2,31 - 5,65)	0,5	<0,0001
Majeurs ou Mineurs, définition TIMI	3,4	2,54 (1,93 - 3,35)	1,4	<0,0001
Majeurs ou Mineurs, définition TIMI, nécessitant une actiomédicale	16,6	2,64 (2,35 - 2,97)	7,0	<0,0001
Catégories de saignements, définitions PLATO				
Majeurs, définition PLATO	3,5	2,57 (1,95 - 3,37)	1,4	<0,0001
Fatals/Engageant le pronostic vital	2,4	2,38 (1,73 - 3,26)	1,1	<0,0001
Autres Majeurs, définition PLATO	1,1	3,37 (1,95 - 5,83)	0,3	<0,0001
Majeurs ou Mineurs, définition PLATO	15,2	2,71 (2,40 - 3,08)	6,2	<0,0001

Définitions des catégories de saignements -Majeurs TIMI : Saignement fatal OU tout saignement intracranien, OU signes cliniquement évidents d'hémorragie avec une diminution de l'hémoglobine (Hb) ≥ 50 g/l, si Hb non disponible, diminution de l'hématocrite (Hct) de 15 %. **Fatal :** Événement hémorragique aboutissant directement au décès dans les 7 jours. **HIC :** Hémorragie intracranienne. **Autres Majeurs, définition TIMI :** Saignements Majeurs non-fatals non-HIC, définition TIMI. **Mineurs, définition TIMI :** Cliniquement évidents avec une diminution de 30 à 50 g/l d'hémoglobine. **Nécessitant un acte médical, définition TIMI :** Nécessitent une intervention, OU entraînant une hospitalisation, OU suscitant une évaluation. **Majeurs Fatals/Engageant le pronostic vital, définition PLATO :** Saignements fatals, OU tout saignement intracranien, OU intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque OU avec choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant le recours à des vasopresseurs/inotropes ou une intervention chirurgicale OU cliniquement apparents avec une diminution ≥ 40 g/dl d'hémoglobine ou transfusion de ≥ 4 culots globulaires. **Autres Majeurs, définition PLATO :** Entraînant un handicap significatif, OU cliniquement évidents avec une perte de 30 à 50 g/l d'hémoglobine OU la transfusion de 2 à 3 culots globulaires. **Mineurs, définition PLATO :** Nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement.

Tableau 4 - Analyse des événements hémorragiques totaux, estimations de Kaplan-Meier à 36 mois (étude PEGASUS)

	Belgique	Prix public	Ticket modérateur ordinaire	Ticket modérateur préférentiel
56 x 90 mg	€ 73,37	€ 11,80	€ 7,80	
168 x 90 mg	€ 202,30	€ 14,70	€ 9,70	
60 x 60 mg	€ 68,64	€ 11,80	€ 7,80	
168 x 60 mg	€ 163,63	€ 14,70	€ 9,70	

AstraZeneca Health Connects Us All

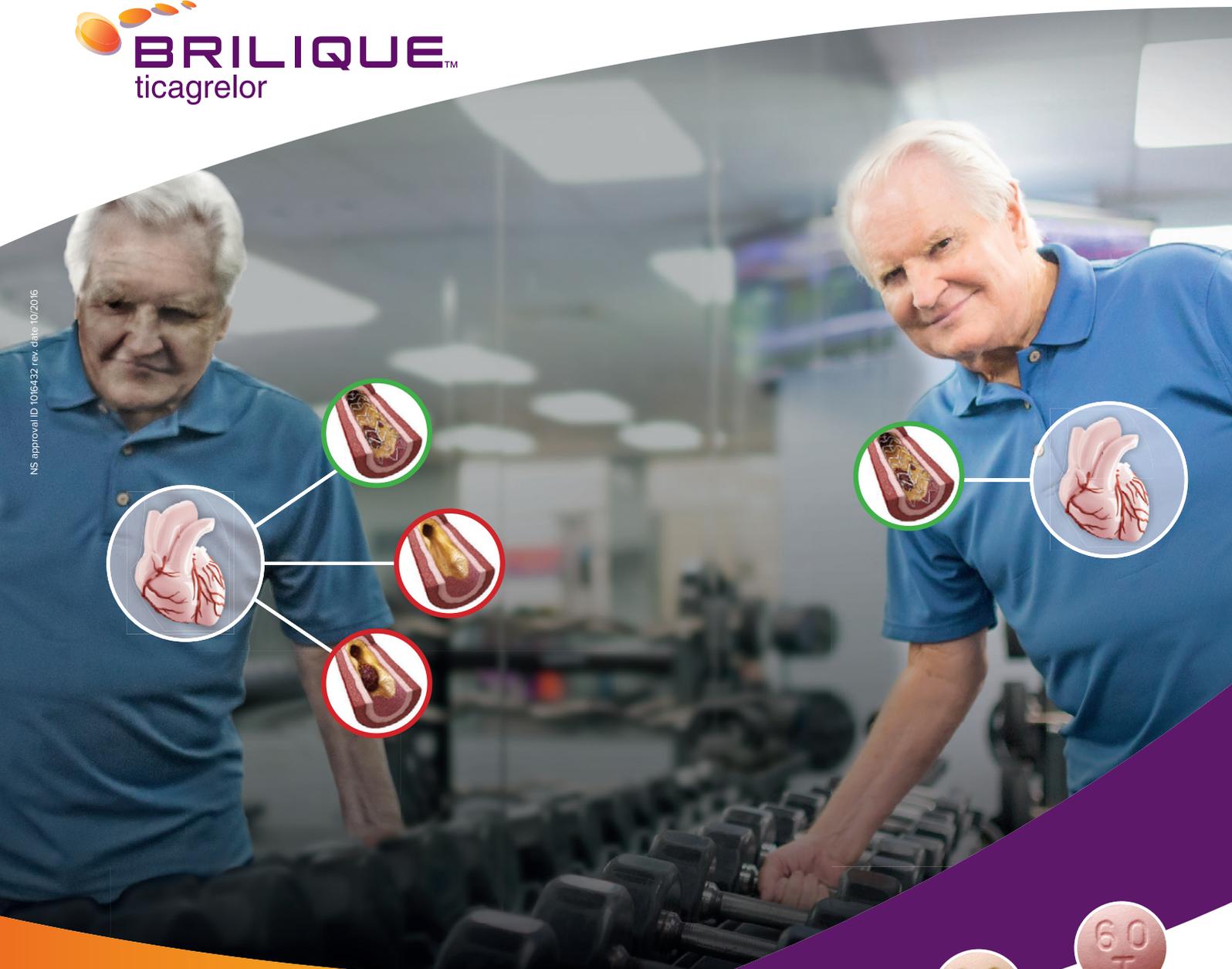
Rendez des ailes à vos patients



Même au-delà d'un an après un Syndrome Coronarien Aigu, le risque d'un nouvel IM, d'un AVC ou d'un décès reste élevé chez votre patient^{1,2}

 **BRILIQUE**TM
ticagrelor

NS approval ID 1016432, rev. date 10/2016



Brilique 60mg remboursé depuis le 1^{er} décembre 2016



Initiez vos patients ayant eu un SCA avec Brilique 90mg. Après un an, offrez à vos patients à haut risque* une protection sur le long terme avec Brilique 60mg^{3*}

1. Fox KA, et al., Eur Heart J 2010; 31:2755-2764; 2. Jernberg T, et al., Eur Heart J. 2015 May 14;36(19):1163-70; 3. Bonaca MP et al. N Engl J Med 2015;372:1791-1800;

*Patients à haut risque = STEMI ou NSTEMI avec facteurs de risque additionnels : Minimum 65 ans, Diabète traité, maladie plurifonculaire (≥ 50% sur minimum 2 coronaires), antécédents d'IM ou maladie chronique rénale. Les données sont limitées sur l'efficacité et la sécurité de Brilique 60mg pour un traitement de plus de 3 ans.

IM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, SCA : syndrome coronarien aigu, CV : cardiovasculaire





MÉTABOLISME

> suite de la page 41

dérivées des CSE humaines étaient capables de guérir le diabète de souris dans un délai de 2 mois, c'est-à-dire après une phase de maturation *in vivo* sensiblement restreinte. L'équipe de Douglas Melton a quant à elle obtenu des cellules β «complètes» sur les plans phénotypique et fonctionnel, avec des rendements comparables en culture entre les CSE et les CSP induites (21). Après différenciation, ces cellules montraient des pics de sécrétion d'insuline (sous stimulus glucosé) similaires aux cellules β primaires de pancréas adultes. Dans cette étude, les chercheurs rapportent la détection d'insuline humaine dans le sérum murin seulement 2 semaines après transplantation. En outre, les greffes de cellules β reprogrammées étaient capables de prévenir le développement spontané de l'hyperglycémie chez des souris NRG-Akita qui développent normalement un diabète dans un intervalle de 4 semaines. En parallèle à ces études précliniques démontrant le potentiel des CSE pour la thérapie cellulaire du diabète, ViaCyte a débuté une étude clinique de phase 1/2a (NCT02239354) au cours de laquelle des patients diabétiques de type 1 reçoivent un implant sous-cutané constitué de progéniteurs pancréatiques (dérivés des CSE) conditionnés dans un système de macro-encapsulation (Encaptra®). Il ne fait nul doute que les résultats de cette étude clinique auront un impact au niveau international sur la recherche impliquant les CSE humaines, dont l'usage a déjà été fait en clinique chez des patients atteints de dystrophie ou dégénérescence maculaire. Une étude menée par le Dr Lanza a permis de montrer la bonne tolérance à l'implantation sous-rétinienne de CSE humaines différenciées chez 9 sujets (22) sans signes de prolifération incontrôlée des cellules injectées. Malgré les succès actuels obtenus avec les CSE, leur utilisation reste grevée de difficultés encore inextricables, comme les bar-

Le concept de la thérapie cellulaire a été établi grâce aux succès de la transplantation d'îlots, qui reste à ce jour le seul traitement ayant permis un arrêt complet de l'insuline chez des patients diabétiques de type 1.

rières éthiques à la généralisation de l'utilisation d'embryons humains, le manque de reproductibilité des protocoles de différenciation de lignées cellulaires de CSE (23), ou l'obtention de phénotypes divergents – hépatocytaires – lors de la différenciation (24). Les CSP induites ont également leurs limites, surtout au niveau coût/efficacité et modifications épigénétiques/génétiques induites par les protocoles de reprogrammation (en utilisant des facteurs de transcription oncogéniques tels que c-Myc ou Klf4) (25). Ces limitations, associées au risque carcinogénique, retardent la mise en route de protocoles de recherche clinique et pourraient constituer un frein à l'enrôlement de candidats volontaires à la transplantation. La valeur ajoutée des CSP induites réside dans la possibilité de produire des dérivés de cellules β autologues, ce qui a été démontré chez des patients souffrant de DT1 (26) ou de diabète monogénique (autrefois appelé «MODY» pour *maturity onset diabetes of the young*) (27). Dans ce dernier cas, vu la préservation de la masse des cellules β à long terme, l'autotransplantation de CSP induites pourrait s'inscrire dans le contexte de modifications génomiques *in vitro* dans le but de réparer la fonction déficiente (ex: mutation du gène HNF1 α dans le «MODY 3»). Cependant, l'efficacité d'une telle technique et le rapport coûts/bénéfices pour le patient nécessitent une évaluation dans le contexte de maladies qui ne requièrent souvent au départ qu'un traitement par sulfonylurées en monothérapie.

Progéniteurs facultatifs dans le pancréas adulte

Le pancréas est étudié depuis longtemps pour sa capacité à héberger des cellules souches ou des progéniteurs facultatifs (28), c'est-à-dire dont la capacité à proliférer et à reconstituer l'un des compartiments cellulaires du pancréas (endocrine ou exocrine) dépend de stimuli extérieurs (ex: chirurgie d'exérèse, inflammation, facteurs de croissance). L'enjeu est d'identifier un réservoir de cellules exploitables pour des stratégies de différenciation en cellules β , soit localement soit après manipulation *in vitro* (29). Vu l'importance d'obtenir des quantités cliniquement significatives de cellules, la priorité est donnée à l'utilisation des cellules majoritairement représentées dans le pancréas adulte.

Cellules β

Comme toutes les cellules épithéliales, les cellules β ont des capacités de prolifération limitées et perdent rapidement leurs caractéristiques phénotypiques après perte de leurs connexions intercellulaires (au sein des îlots) et adhésion aux surfaces de culture cellulaire. Leur réplique représente un intérêt clinique majeur, mais les stratégies pharmacologiques pèchent par un manque de spécificité (30).

La réplique des cellules β est néanmoins possible en forçant une transition vers un phénotype mésenchymateux plus archaïque – phénomène appelé transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). La TEM des cellules β a été démontrée en 2000 (31) et exploitée quasi exclusivement par l'équipe de Shimon Efrat (Tel Aviv) afin de stimuler une prolifération cellulaire importante tout en maintenant une faculté de différenciation *in vitro* et un retour vers un phénotype de type β (transition mésenchymateuse-épithéliale, TME) avec expression

d'insuline (32). Ces cellules TEM-TME ont des facultés de sécrétion d'insuline *in vivo*: l'équipe a rapporté le contrôle du diabète de souris 6 semaines après transplantation de cellules traitées par un inhibiteur de la voie NOTCH (33). Ce système, permettant à la masse des «cellules β » de se voir augmentée de 30 fois, mérite validation par d'autres équipes.

Les îlots pancréatiques humains semblent en outre contenir des progéniteurs qui ont la particularité de proliférer sous forme de sphères quand ils sont placés en conditions de culture clonale (34). Ces progéniteurs pancréatiques (baptisés PMPs pour *pancreatic multipotent progenitors*) expriment l'insuline mais pas GLUT2; cette caractéristique permet de les sélectionner au sein d'îlots par traitement à la streptozotocine qui enrichit les cultures en populations insuline⁺GLUT2^{faible} (35). Les cultures de PMPs ont des facultés spontanées de différenciation en cellules β fonctionnelles et en lignées neuronales. Les PMPs semblent pouvoir stabiliser les glycémies de souris NOD-SCID diabétiques sous la limite des 300mg/dl immédiatement après transplantation (34). La capacité des PMPs à produire des lots de cellules utilisables en transplantation clinique, de même que leur efficacité à rétablir l'équilibre glycémique *in vivo*, restent à démontrer.

Cellules α

En dehors des cellules β , les îlots de Langerhans sont constitués de cellules endocrines dont la fonction est soit identifiée, comme les cellules α (glucagon) et les cellules δ (somatostatine), soit encore largement énigmatique, telle que celle des cellules PP sécrétant le polypeptide pancréatique (36). Ces cellules endocrines participent de manière interactive, via un réseau neurovasculaire et des fonctions paracrines,

à l'influence des îlots sur la régulation de l'homéostasie glucidique. Ces cellules endocrines hyperspécialisées possèdent ontologiquement des progéniteurs communs (exprimant la neurogénine 3 (NGN3)) et sont capables à l'état adulte de plasticité. Ce phénomène inattendu a été dévoilé par l'équipe de Patrick Collombat (Nice) pour la première fois grâce à un modèle transgénique de souris surexprimant PAX4, marqueur de cellules β , dans des cellules à glucagon (37). Ces chercheurs ont observé une transition des cellules α – conditionnées par PAX4 – vers un phénotype β , permettant un réapprovisionnement en cellules insulino-sécrétantes suffisant pour assurer une normalisation de la glycémie de souris traitées par streptozotocine. Le groupe d'Herrera a étendu ces résultats en rapportant la capacité spontanée des cellules α à être activées et converties en cellules β lorsque la masse des cellules β était détruite à 99% par expression de toxine diphtérique (38). Les auteurs ont confirmé l'origine ' α ' des nouvelles cellules β en montrant l'absence de ces dernières lorsque la toxine était exprimée dans les compartiments β et α .

L'alternative la plus prometteuse aux îlots correspond aux CSP que quelques équipes ont réussi à porter à des niveaux de sophistication élevée en termes de fonctionnalité β , avec effet curatif dans des modèles murins de diabète.

Etant donné qu'il est difficile d'évaluer l'existence et/ou la portée de la reprogrammation α -vers- β spontanée dans un contexte clinique (39), des chercheurs ont évalué la possibilité de transposer ces mécanismes dans un contexte de thérapie

cellulaire. Le groupe de Collombat a donc choisi une approche inhibitrice pour confirmer le modèle de plasticité α - β . Leur étude publiée en 2013 démontre que l'inactivation de la spécificité des cellules α (régulée par le facteur de transcription ARX) entraîne une transdifférenciation α vers β en masse qui s'étend jusqu'à un effet thérapeutique dans un modèle de diabète murin (40). L'effet de masse est produit par le manque de cellules α (perdant leur identité par inhibition de ARX) stimulant l'activation de progéniteurs NGN3⁺ situés en bordure des canaux pancréatiques, qui empruntent le processus de spécification en lignées β . Les stratégies d'inhibition ont l'avantage de permettre d'envisager un traitement pharmacologique pour stimuler la reprogrammation α -vers- β , que ce soit *in vivo* ou en culture, bien qu'à ce stade il n'y ait pas de modèle convaincant de manipulation *ex vivo* de cellules α humaines.

Cellules acinaires

Les cellules acinaires, produisant le suc digestif du pancréas, sont largement majoritaires dans le pancréas et leur potentiel de transdifférenciation en cellules β est examiné depuis plusieurs décennies (41). Les limites principales des cellules acinaires humaines sont leur fragilité et leur tendance à la dédifférenciation dans le contexte *ex vivo*, les rendant impropres à la prolifération. Ces limites ont modifié l'axe des investigations vers des stratégies de différenciation *in situ*, sans recours à l'isolement et à la culture cellulaires.

Au-delà de la controverse sur les capacités des cellules acinaires à produire spontanément de nouvelles cellules β lors de pancréatectomies ou autres lésions pancréatiques (42), il est admis que les cellules acinaires sont capables de régénérer le pancréas exocrine (43) – et sont consi-



MÉTABOLISME

dérées à ce titre comme des progéniteurs facultatifs. Cet aspect a mené l'équipe de Douglas Melton à développer une stratégie de traitement *in vivo*: ces chercheurs ont démontré la possibilité d'induire une transdifférenciation acinaire-vers- β par expression forcée de facteurs de transcription gouvernant le développement embryonnaire des cellules β , à savoir PDX1, NGN3 et MAFA (44). Lorsque ces facteurs étaient transfectés à l'aide d'adénovirus dans des souris immunodéprimées ($Rag1^{-/-}$) rendues diabétiques par la streptozotocine, de nouvelles cellules β apparaissaient dans le pancréas rapidement, au point de normaliser complètement la glycémie des animaux malades en 1 semaine. Malgré l'aspect transitoire de l'expression des 3 facteurs par le vecteur viral, il semble que ce processus de transdifférenciation soit robuste vu qu'il peut être établi à long terme (jusqu'à 13 mois post-traitement (45)). Bien qu'absolument révolutionnaire et adaptée dans des cultures de tissu exocrine murin (46), cette technologie n'a pas encore fait l'objet de confirmation par d'autres groupes ou dans d'autres modèles *in vivo*.

Le potentiel de la transdifférenciation acinaire-vers- β n'en est pas négligé pour autant, comme le montrent les travaux de l'équipe de Heimberg. Actifs depuis longtemps dans les investigations visant à stimuler la conversion acinaire- β de manière pharmacologique, l'équipe a montré précédemment l'utilité de facteurs de croissance (*epidermal growth factor* (EGF)) ou d'hormones (gastrine) dans la régénération des cellules β (47). L'extension de ces recherches a permis d'identifier 2 facteurs, l'EGF et le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), permettant d'induire une transdifférenciation acinaire-vers- β massive chez la plupart (65%) des souris traitées (48). A l'instar du modèle adénoviral précité, le cocktail EGF +

CNTF a entraîné la normalisation des glycémies seulement 5 jours après traitement par pompes osmotiques des souris diabétiques (diabète induit par alloxan). Cette étude représente un pas supplémentaire vers la découverte de stratégies de régénération des cellules β envisageables en clinique, du moins lorsque les effets indésirables d'un traitement systémique seront soupesés (ex: rôles de l'EGF dans le cancer pancréatique (49)).

La plasticité des cellules souches a également un coût en ce qu'elle occasionne la croissance et la différenciation incontrôlée de toute cellule transplantée dans un état indifférencié.

Cellules ductales

Les cellules canalaire ou ductales du pancréas sont responsables chez l'embryon de la formation des 3 compartiments cellulaires (endocrine, acinaire, ductal) selon un principe morphogénétique d'arborescence (50). Chez l'adulte, les cellules ductales sont quiescentes mais semblent contenir des progéniteurs facultatifs qui, via réactivation de l'expression de NGN3, pourraient participer à des processus de régénération divers (40, 51). Le rôle et l'identité de ces progéniteurs restent imprécis et controversés (52), et les cellules ductales ne représentent pas un modèle idéal pour des stratégies d'expansion ou transdifférenciation *in vivo* vu leur implication dans le cancer pancréatique (53).

Malgré tout, les cellules ductales possèdent plusieurs avantages majeurs par rapport aux autres types cellulaires du pancréas: résistance à l'isolement tissulaire (notamment à la trypsine utilisée pour séparation des cellules), à la mise en sus-

pension, à la culture cellulaire et à la cryopréservation; expression de protéines de surface permettant leur tri par cytométrie en flux (ex: CA19-9 (54) et CD133 (55)) et potentiel *in vitro* de différenciation en cellules β démontré à partir de tissus humains (56). Les cellules ductales sont donc robustes mais prolifèrent peu et perdent leurs caractéristiques phénotypiques après dissociation tissulaire (57). En partenariat avec l'équipe de Susan Bonner-Weir (Boston), notre équipe a développé un système d'expansion *in vitro* de cellules ductales CA19-9⁺ isolées de pancréas humains. Après isolement, les cellules sont incubées avec un milieu de croissance endothéliale qui a la particularité d'induire une TEM des cellules CA19-9⁺, qui entrent en phase de prolifération et réalisent jusqu'à 22 doublings de population (58). Après expansion, environ 3-5% de ces cellules dérivées des canaux humains (en anglais *human duct-derived cells* ou HDDCs) acquièrent des capacités de sécrétion d'insuline après 14 jours de contacts successifs avec des molécules et facteurs de croissance, selon un schéma reproduisant l'ontogénèse des cellules β . Les HDDCs ont l'avantage de leur nombre (il est possible d'en collecter 10^{11} en 1 mois de culture) et de la résistance des cellules différenciées au stockage à -196°C . L'objectif est actuellement d'optimiser ce potentiel de différenciation et d'en apprécier l'efficacité dans un modèle murin de diabète.

Conclusion

Le concept de la thérapie cellulaire a été établi grâce aux succès de la transplantation d'îlots, qui reste à ce jour le seul traitement ayant permis un arrêt complet de l'insuline chez des patients diabétiques de type 1. L'efficacité de ce traitement est en constante évolution mais souffre actuellement du manque de donneurs disponibles

et éligibles pour la greffe, et du recours à une immunosuppression à long terme associée aux effets indésirables inacceptables dans certains contextes (notamment pédiatrique).

A ce jour, l'alternative la plus prometteuse aux îlots correspond aux CSP que quelques équipes ont réussi à porter à des niveaux de sophistication élevée en termes de fonctionnalité β , avec effet curatif dans des modèles murins de diabète. La plasticité des cellules souches a également un coût en ce qu'elle occasionne la croissance et la différenciation incontrôlée de toute cellule transplantée dans un état indifférencié. L'avènement des techniques de macro-encapsulation permettra peut-être de pallier aux risques pour le patient, ce que des investigations cliniques évaluent actuellement.

Enfin, le pancréas adulte contient des cellules épithéliales qui, de par leurs propriétés de prolifération en culture ou de plasticité *in vivo*, pourraient constituer d'excellents candidats pour des protocoles translationnels de transdifférenciation *in vitro* puis transplantation ou de traitement pharmacologique, idéalement en utilisant des molécules dont l'usage est approuvé en clinique.

Références

- Cameron F.J., Wherrett D.K. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet*, 2015;385(9982):2096-106.
- Kelly W.D., et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*, 1967;61(6):827-37.
- Kaufman D. State of the Art of Solid Organ Pancreas Transplantation. in 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2015. Boston, USA.
- Redfield R.R., Scales J.R., and Odorico J.S. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015;20(1):94-102.
- Shapiro A.M., et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000;343(4):230-8.
- Barton F.B., et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*, 2012;35(7):1436-45.
- Balamurugan A.N., et al. Islet product characteristics and factors related to successful human islet transplantation from the Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) 1999-2010. *Am J Transplant*, 2014;14(11):2595-606.
- Brennan D.C., et al. Long-Term Follow-Up of the Edmonton Protocol of Islet Transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2015.
- Ricordi C. Clinical Islet Transplantation Update. in 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2015. Boston, USA.
- Inverardi L. Improved Graft Survival in Islet Transplant Recipients Treated with G-CSF (Filgrastim) and Exenatide. in 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2015. Boston, USA.
- Pepper A.R., et al. A prevascularized subcutaneous device-less site for islet and cellular transplantation. *Nat Biotechnol*, 2015;33(5):518-23.
- Hajizadeh-Saffar E., et al. Inducible VEGF expression by human embryonic stem cell-derived mesenchymal stromal cells reduces the minimal islet mass required to reverse diabetes. *Sci Rep*, 2015;5:9322.
- Tomei A.A., Villa C., Ricordi C. Development of an encapsulated stem cell-based therapy for diabetes. *Expert Opin Biol Ther*, 2015;15(9):1321-36.
- Kroon E. et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells *in vivo*. *Nat Biotechnol*, 2008;26(4):443-52.
- D'Amour K.A. et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, 2006;24(11):1392-401.
- Fujikawa T. et al. Teratoma formation leads to failure of treatment for type 1 diabetes using embryonic stem cell-derived insulin-producing cells. *Am J Pathol*, 2005;166(6):1781-91.
- Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells. *Cell Cycle*, 2009;8(23):3822-30.
- Rezania A. et al. Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. *Diabetes*, 2012;61(8):2016-29.
- Bruin J.E. et al. Maturation and function of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors in macroencapsulation devices following transplant into mice. *Diabetologia*, 2013;56(9):1987-98.
- Rezania A. et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived *in vitro* from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*, 2014;32(11):1211-33.
- Pagliuca F.W. et al. Generation of functional human pancreatic beta cells *in vitro*. *Cell*, 2014;159(2):428-39.
- Schwartz S.D. et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*, 2015;385(9967):509-16.
- Osafune K. et al. Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nat Biotechnol*, 2008;26(3):313-5.
- Mfopou J.K. et al. Noggin, retinoids, and fibroblast growth factor regulate hepatic or pancreatic fate of human embryonic stem cells. *Gastroenterology*, 2010;138(7):2233-45, 2245 e1-14.
- Gore A. et al. Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. *Nature*, 2011;471(7336):63-7.
- Maehr R. et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009;106(37):15768-73.
- Teo A.K. et al. Derivation of human induced pluripotent stem cells from patients with maturity onset diabetes of the young. *The Journal of biological chemistry*, 2013;288(8):5353-6.
- Jiang F.X., Morahan G. Pancreatic stem cells remain unresolved. *Stem Cells Dev*, 2014;23(23):2803-12.
- Lysy P.A., Weir G.C., Bonner-Weir S. Making beta cells from adult cells within the pancreas. *Curr Diab Rep*, 2013;13(5):695-703.
- Vetere A. et al. Targeting the pancreatic beta-cell to treat diabetes. *Nat Rev Drug Discov*, 2014;13(4):278-89.
- Gershengorn M.C. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition generates proliferative human islet precursor cells. *Science*, 2004;306(5705):2261-4.
- Russ H.A. et al. Insulin-producing cells generated from dedifferentiated human pancreatic beta cells expanded *in vitro*. *PLoS One*, 2011;6(9):e25566.
- Bar Y. et al. Redifferentiation of expanded human pancreatic beta-cell-derived cells by inhibition of the NOTCH pathway. *J Biol Chem*, 2012;287(21):17269-80.
- Smukler S.R. et al. The adult mouse and human pancreas contain rare multipotent stem cells that express insulin. *Cell Stem Cell*, 2011;8(3):281-93.
- Razavi R. et al. Diabetes enhances the proliferation of adult pancreatic multipotent progenitor cells and biases their differentiation to more beta-cell production. *Diabetes*, 2015;64(4):1311-23.
- Brereton M.F. et al. Alpha-, Delta- and PP-cells: Are They the Architectural Cornerstones of Islet Structure and Coordination? *J Histochem Cytochem*, 2015;63(8):575-91.
- Collombat P. et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell*, 2009;138(3):449-62.
- Thorel F. et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature*, 2010;464(7292):1149-54.
- Habener J.F., Stanoejic V. Alpha cells come of age. *Trends Endocrinol Metab*, 2013;24(3):153-63.
- Courtney M. et al. The inactivation of Arx in pancreatic alpha-cells triggers their neogenesis and conversion into functional beta-like cells. *PLoS Genet*, 2013;9(10):e1003934.
- Baeyens L., Bouwens L. Can beta-cells be derived from exocrine pancreas? *Diabetes Obes Metab*, 2008;10 Suppl 4:170-8.
- Desai B.M. et al. Preexisting pancreatic acinar cells contribute to acinar cell, but not islet beta cell, regeneration. *J Clin Invest*, 2007;117(4):971-7.
- Murtaugh L.C., Keefe M.D. Regeneration and repair of the exocrine pancreas. *Annu Rev Physiol*, 2015;77:229-49.
- Zhou Q. et al. *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*, 2008;455(7213):627-32.
- Li W. et al. Long-term persistence and development of induced pancreatic beta cells generated by lineage conversion of acinar cells. *Nat Biotechnol*, 2014;32(12):1223-30.
- Yamada T. et al. Reprogramming Mouse Cells With a Pancreatic Duct Phenotype to Insulin-Producing beta-Like Cells. *Endocrinology*, 2015;156(6):2029-38.
- Rooman I., Bouwens L. Combined gastrin and epidermal growth factor treatment induces islet regeneration and restores normoglycaemia in C57Bl6/J mice treated with alloxan. *Diabetologia*, 2004;47(2):259-65.
- Baeyens L. et al. Transient cytokine treatment induces acinar cell reprogramming and regenerates functional beta cell mass in diabetic mice. *Nat Biotechnol*, 2014;32(1):76-83.
- Ray K.C. et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor eliminates constraints on activated Kras to promote rapid onset of pancreatic neoplasia. *Oncogene*, 2014;33(7):823-31.
- Pan F.C., Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Dev Dyn*, 2011;240(3):530-65.
- Xu X. et al. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell*, 2008;132(2):197-207.
- Bonner-Weir S. et al. Islet neogenesis: a possible pathway for beta-cell replenishment. *Rev Diabet Stud*, 2012;9(4):407-16.
- Esposito I. et al. Pathology, genetics and precursors of human and experimental pancreatic neoplasms: An update. *Pancreatol*, 2015.
- Yatoh S. et al. Differentiation of affinity-purified human pancreatic duct cells to beta-cells. *Diabetes*, 2007;56(7):1802-9.
- Lee J. et al. Expansion and conversion of human pancreatic ductal cells into insulin-secreting endocrine cells. *Elife*, 2013;2:e00940.
- Bonner-Weir S. et al. *In vitro* cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000;97(14):7999-8004.
- Seeburger K.L. et al. Expansion of mesenchymal stem cells from human pancreatic ductal epithelium. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 2006;86(2):141-53.
- Corrione E. et al. beta-Cell differentiation of human pancreatic duct-derived cells after *in vitro* expansion. *Cell Reprogram*, 2014;16(6):456-66.

Financements: Belgian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (BESPEED), Institut de Recherche Clinique et Expérimentale (IREC), et Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS).

Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés Jardiance 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 154,3 mg de lactose anhydre. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 107,4 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie *Monothérapie et association* La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques **Effets Indésirables**, **Populations particulières Insuffisants rénaux**). En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 **Liste des excipients** dans le **Résumé des Caractéristiques du Produit**. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). Liste des effets indésirables Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

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



Jardiance® (empagliflozine)

élimine le glucose de manière indépendante de l'insuline¹

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

100% remboursé en BI- et TRItérapie ainsi qu'en combinaison avec insuline + 1 autre antidiabétique oral[§]

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales ^a - Infection des voies urinaires ^a		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) ^a			Acidocétose diabétique ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)		
Affections vasculaires			Hypovolémie ^a	
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions ^a	Dysurie	
Investigations			Augmentation de la créatinine sanguine/ baisse du débit de filtration glomérulaire ^a	

^a Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires ^b Issu des données après commercialisation
Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence de patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédefinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédefinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0,0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimée chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. 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. Site internet : www.afmps.be / e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés EU/1/14/930/010 - EU/1/14/930/011 - EU/1/14/930/012 - EU/1/14/930/013 - EU/1/14/930/014 - EU/1/14/930/015 - EU/1/14/930/016 - EU/1/14/930/017 - EU/1/14/930/018 - Jardiance 25 mg comprimés pelliculés EU/1/14/930/001 - EU/1/14/930/002 - EU/1/14/930/003 - EU/1/14/930/004 - EU/1/14/930/005 - EU/1/14/930/006 - EU/1/14/930/007 - EU/1/14/930/008 - EU/1/14/930/009 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



52^e congrès annuel de l'European Association for the Study of Diabetes,
Munich, 12-16 septembre 2016

Échos de l'EASD

Philippe Mauclet

Dans notre précédente édition de *Vaisseaux Coeur Poumons*, nous vous proposons quelques morceaux choisis du congrès annuel de l'EASD qui s'est déroulé à Munich du 12 au 16 septembre derniers. En voici encore quelques-uns...

Les oméga-3 pointés du doigt... dans le diabète



Une consommation élevée d'acides gras polyinsaturés oméga-3 pourrait être associée au risque de diabète. Résultats d'une étude de cohorte prospective ayant inclus 71.334 femmes.

Le suivi de cette étude qui a inclus des femmes initialement non-diabétiques a

été de 14 ans. La survenue d'un diabète était décelée sur base de questionnaires et de données administratives relatives à la prise d'antidiabétiques, puis validée. La consommation d'acides gras était évaluée à partir d'un questionnaire. Les investigateurs ont observé une association positive entre une consommation élevée en acides gras polyinsaturés oméga-3 et le risque de diabète de type 2, ce après ajustement pour les facteurs confondants comme l'indice de masse corporelle (1).

Une observation un peu surprenante dès lors que les acides gras polyinsaturés oméga-3 ont fréquemment été associés à un effet bénéfique en prévention cardiovasculaire.

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 les plus déterminants seraient le DPA (*doco-*

sapentaenoic acid) et l'ALA (*alpha-linolenic acid*), ce dernier uniquement chez les femmes obèses. Si l'on considère cette fois la consommation d'acides gras polyinsaturés dans leur ensemble, on observe une différence en fonction de l'indice de masse corporelle: la corrélation entre la consommation et le diabète n'est observée que chez les femmes non-obèses. Enfin, parmi les acides gras oméga-6, seul l'acide arachidonique serait associé au diabète.

Les investigateurs estiment en définitive que l'impact des acides gras polyinsaturés sur le risque de diabète demeure assez complexe.

1. <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/fatty-acid-consumption-and-incident-type-2-diabetes-evidence-from-the-e3n-cohort-study>

Buvons du (petit) lait



Des protéines du lactosérum au petit-déjeuner pourraient améliorer l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 2.

Des données antérieures suggèrent qu'un régime comprenant un petit-déjeuner riche en protéines couplé à un dîner frugal est

susceptible d'améliorer l'équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2 obèses. Les protéines du lactosérum, appelé plus communément petit-lait, joueraient un rôle important à cet égard.

Daniela Jakubowicz (Tel Aviv, Jérusalem) a présenté à l'EASD les résultats d'une étude ▶



MÉTABOLISME

▶ ayant évalué cette stratégie chez 48 patients diabétiques de type 2 traités par régime ou par régime et metformine (1). Les auteurs ont comparé trois régimes iso-caloriques. Le lunch et le dîner étaient comparables dans les trois groupes, mais la composition du petit-déjeuner variait: ce petit-déjeuner comprenait des protéines du lactosérum, des protéines d'origines diverses ou était riche en hydrates de carbone. Les résultats à 12 semaines montrent qu'un apport accru en protéines au petit-déjeuner a un impact favorable significatif sur la glycémie post-

prandiale, le taux d'HbA1c, le poids et la satiété. Un bénéfice additionnel est observé lorsque l'apport protéique repose sur les protéines du lactosérum plutôt que sur les protéines d'autres origines.

Toujours au rayon des protéines du lait, Katy Horner (Dublin, Irlande) et collaborateurs sont parvenus à isoler un hydrolysate de caséine capable de stimuler la sécrétion d'insuline, chez la souris mais aussi chez l'homme (2). Chez l'humain, l'ingestion de cet hydrolysate, comparé avec la protéine

intacte, entraîne une augmentation significative de la sécrétion d'insuline postprandiale, mesurée 15 minutes après l'ingestion. Cette augmentation s'accompagne d'une diminution concomitante, elle aussi significative, de la glycémie.

1. <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/whey-protein-at-breakfast-induces-greater-reduction-of-postprandial-glycaemia-and-hba1c-weight-loss-and-satiety-compared-to-other-protein-sources-in-type-2-diabetes>
2. <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/identification-of-a-novel-milk-protein-derived-bioactive-for-glycaemic-management>

La délivrance, vraiment?

Un diabète découvert durant leur grossesse, entité que les Anglo-Saxons appellent *overt diabetes in pregnancy*, augmente le risque de voir la maladie diabétique persister après l'accouchement.



Les critères diagnostiques de l'*overt diabetes in pregnancy* ont été précisés par l'*International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups* (IADPSG) en 2010: glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L

(126mg/dL), HbA1c $\geq 6,5\%$ ou glycémie mesurée au hasard $\geq 11,1$ mmol/L (200mg/dL) avec confirmation par un taux d'HbA1c $\geq 6,5\%$ ou une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL.

L'étude présentée à l'EASD est rétrospective (1). Elle concerne des femmes enceintes chez lesquelles un dépistage de diabète gestationnel avait été réalisé entre 2007 et 2010, sur base d'un test oral de tolérance au glucose (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Ces femmes ont été classées sur base des critères de l'IADPSG en trois catégories: *overt diabetes in pregnancy* (n = 38), hyperglycémie ne répondant pas aux critères de cette entité (n = 237) et tolérance au glucose normale (n = 515). Toutes les femmes de la première catégorie ont été invitées à une nouvelle épreuve orale de tolérance au glucose dans les 5 années qui suivaient la grossesse.

Les résultats montrent une incidence du diabète dans le post-partum de 7,9% en cas d'*overt diabetes in pregnancy*, de 0,4% en cas d'hyperglycémie et de 0% lorsque la tolérance au glucose durant la grossesse est normale.

1. <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/postpartum-dysglycaemia-among-women-meeting-criteria-for-overt-diabetes-in-pregnancy>

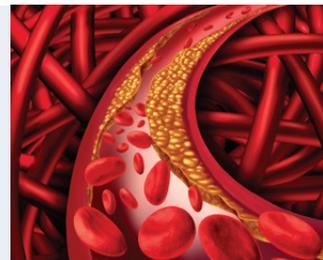
Angptl 2, mais encore...

L'angiotensin-like 2 (Angptl 2) pourrait s'avérer utile dans l'évaluation du risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2.

L'angiotensin-like 2 (Angptl2) est un facteur oxydant et pro-inflammatoire impliqué, entre autres, dans la résistance à l'insuline et l'athérosclérose. M. Fraty et al. ont évalué son intérêt dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 (1).

L'étude a inclus 1.353 sujets, suivis durant 6 ans en moyenne. Au cours de ce suivi 367 sujets sont décédés et 290 ont présenté un événement cardiovasculaire majeur. L'analyse par quartiles montre que les sujets ayant une concentration de départ en Angptl2 $\geq 19,5$ ng/ml sont exposés à un risque de décès ou d'événement cardiovasculaire majeur significativement plus élevé que celui des patients des quartiles inférieurs (p < 0,0001), ce après ajustement pour l'âge, le sexe et les facteurs de risque conventionnels.

1. <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/angiotensin-like-2-is-prognostic-for-all-cause-death-in-patients-with-type-2-diabetes>



INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : **Monothérapie** Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. **Association** En association avec d'autres hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. **Posologie et mode d'administration** **Posologie** En monothérapie La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En association La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance de la glycémie. Une auto-surveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale. **Patients âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée (voir rubrique 5.1), la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKDEPI] < 30 ml/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée, Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/100 ; fréquent : ≥ 1/1 000 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

PRIX PUBLIC

4 x 1,5 mg/0,5 ml

111,88 €

4 x 0,75 mg/0,5 ml

111,88 €

trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

Diabète de type 2



Une injection hebdomadaire⁽¹⁾



Un stylo prêt à l'emploi sans reconstitution⁽²⁾



Diminution de l'HbA_{1c} comparable avec liraglutide aux doses les plus hautes⁽¹⁾

UNE PREMIÈRE OPTION
après échec aux antidiabétiques oraux

100% remboursé en trithérapie[§]

NOUVEAU
dans la gamme
de Lilly

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

* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l[†] Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % et 10,9 % ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observés avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédicament dulaglutide sur les changements de l'HbA_{1c}. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédicament dulaglutide. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **Déclaration des effets indésirables 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 en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (site web : www.afmps.be ; adresse e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be), ou, au Luxembourg, via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : jan 2016 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. Trulicity® Résumé des Caractéristiques du Produit. Janvier 2016.
2. Trulicity® Instructions pour l'utilisation. Janvier 2016.
§ metformine + sulfonurées ou metformine + thiazolidinedione après au moins 3 mois de bithérapie et un contrôle insuffisant (HbA_{1c} > 7,5%)





Interactions médicaments-pamplemousse: conséquences cliniques et pharmacocinétiques

Antonelle Pardo^{1,2},

Pierre Duez¹, Martine Generet², Serge Sténuit²

1. Laboratoire de Chimie thérapeutique et pharmacognosie, Université de Mons;

2. Service Pharmacie, Hôpital Civil Marie Curie, CHU de Charleroi

Le pamplemousse est un exemple d'aliment considéré comme «sain», mais qui a le potentiel d'augmenter considérablement la biodisponibilité de médicaments oraux. Étant donné les effets pharmacocinétiques probables, il convient aux professionnels de santé de développer des stratégies afin de ne pas exposer les patients à ces combinaisons potentiellement nocives. Cet article, basé sur des publications récentes de la littérature scientifique, se focalisera sur l'interaction la plus connue et la plus étudiée qui est celle impliquant les enzymes CYP3A4. Quelques exemples d'interactions à haut risque d'effets indésirables graves seront présentés ainsi que les messages à délivrer aux patients sous traitement médicamenteux.



Introduction

Suite aux nombreuses campagnes rappelant les bienfaits d'un petit-déjeuner équilibré, le fruit *Citrus paradisi Macfad.*, de la famille des *Rutaceae* et couramment appelé pamplemousse, a été largement intégré dans l'alimentation humaine. Le pamplemousse est ainsi consommé sous diverses formes, allant du fruit frais entier au jus de fruit, confiture, jus de fruit lyophilisé, poudre du pamplemousse entier, extrait de pépins de pamplemousse, extrait de la peau (zeste et peau) (1, 2). Cette large consommation du pamplemousse n'est pas uniquement attribuée à sa valeur nutritive et à son goût particulier, mais repose sur une longue

tradition d'usage médicinal. Les résultats de récentes recherches médicales (3) montrent une série d'effets biologiques associés au pamplemousse, notamment antibactériens (4), antioxydants, anti-inflammatoires et protecteurs contre le cancer (5) et les maladies cardiovasculaires (6, 7).

Certaines de ces données sont en concordance avec diverses études *in vitro* qui ont montré une haute capacité des flavonoïdes présents dans le pamplemousse, (a) à piéger les radicaux libres, et (b) à interagir avec de multiples cibles biologiques, telles que des enzymes oxydatives et des protéines de signalisation (8, 9). À haute dose, ces flavonoïdes – dont certains sont également présents dans les oranges et les pommes – peuvent interagir avec un petit nombre de médicaments via l'inhibition transitoire de certains transporteurs membranaires (OATPs, *organic anion-transporting polypeptides*) prédisposant à l'échec thérapeutique (10).

Outre les flavonoïdes, le pamplemousse contient de nombreux autres composés actifs, tels que des vitamines, des terpènes et des furanocoumarines (souvent dénommées furocoumarines).

Au début des années 2000, l'équipe de Guo a clairement démontré le rôle majeur joué par les furanocoumarines dans l'effet inhibiteur du pamplemousse sur le métabolisme intestinal de nombreux médicaments (11). Les interactions médicaments-pamplemousse, connues depuis la fin des années 1980, s'expliquent principalement par une inhibition au niveau intestinal de la sous-famille d'enzymes 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4). Les CYP 3A4 étant impliqués dans le métabolisme de près de 50% des médicaments, de nombreuses interactions ont été recensées, dont la plupart sont à la base d'effets indésirables souvent graves

observés cliniquement et/ou étayés par des études pharmacocinétiques menées sur volontaires bien portants (2).

Cet article, basé sur des publications récentes de la littérature scientifique, se focalisera sur l'interaction la plus connue et la plus étudiée qui est celle impliquant les enzymes CYP3A4. Quelques exemples d'interactions à haut risque d'effets indésirables graves seront présentés ainsi que **les messages à délivrer aux patients sous traitement médicamenteux.**

Mécanisme d'action des furanocoumarines

Les furanocoumarines sont des agents photosensibilisants dont certains sont utilisés, en association aux UVA, pour le traitement de problèmes cutanés tels que le psoriasis. Il s'agit de métabolites secondaires identifiés dans le pamplemousse, en quantité majeure dans la pulpe comparativement à la peau et aux pépins (bergamottine; bergamottine-6',7'-epoxide; 6',7'-dihydroxybergamottine; paradisine A; paradisine B; paradisine C).

Aucune furanocoumarine n'a été recensée en quantités notables dans la plupart des autres jus de fruit, suggérant une présence sélective dans le jus de pamplemousse. Cependant, les oranges de Séville, le citron vert, le pomelo et quelques variétés croisées, ainsi que d'autres plantes appartenant à la famille des *Umbelliferae*, *Moraceae*, et *Leguminosae*, contiennent également des furanocoumarines. Une grande partie de ces plantes sont consommées en tant que boissons, légumes ou plantes médicinales et sont également susceptibles d'interactions médicamenteuses; celles-ci semblent cependant moins puissantes que celles observées avec le pamplemousse. En effet, il

a été démontré que l'interaction médicaments-pamplemousse est maximale, car les différentes furanocoumarines identifiées dans le pamplemousse agissent en synergie pour inhiber les CYP 3A4 intestinaux, certaines étant des inhibitrices particulièrement puissantes (paradisine A et B) et d'autres étant présentes en plus grandes quantités (6', 7'-dihydroxybergamottine et bergamottine) (11).

Pour de nombreux médicaments, l'inhibition enzymatique par les furanocoumarines apparaît dose-dépendante. **Ainsi, un pamplemousse entier ou un verre de jus (200-250ml) par jour suffit à provoquer une interaction pharmacocinétique pertinente avec la féلودipine et l'effet pharmacocinétique s'accroît lorsque la consommation augmente à 3 fois par jour** (12). A priori, de telles interactions présentent un développement et une réversibilité rapides (de l'ordre de 24 heures). En ce qui concerne le pamplemousse cependant, l'inhibition enzymatique des CYP3A4 est dite irréversible, car les furanocoumarines sont métabolisées par ces enzymes en réactifs intermédiaires qui se lient de façon covalente au niveau du site actif du cytochrome. Cela aurait pour conséquence d'accélérer la dégradation des enzymes. Après l'ingestion de pamplemousse, les concentrations en CYP3A4 sont réduites de 47% en 4h et l'effet pharmacocinétique sur les médicaments est maintenu pendant au moins 24h, temps correspondant à la demi-vie de récupération des enzymes suite à leur inhibition intestinale.

L'effet ne disparaît complètement que 3 jours après la dernière exposition au pamplemousse, car il correspond au temps nécessaire pour le renouvellement total de l'activité CYP3A4 intestinale (10, 13).



MÉTABOLISME

Plusieurs études ont démontré que l'inhibition des CYP3A4 se focalise principalement au niveau des entérocytes du petit intestin et du colon. Une inhibition mineure des CYP3A4 hépatiques ne serait observée que lors d'une consommation chronique de 6 à 8 verres par jour de jus de pamplemousse (12, 13). Par conséquent, **la pharmacocinétique des médicaments administrés par voie intraveineuse n'est pas affectée par une consommation de quantités standards de pamplemousse. L'interaction concerne principalement les médicaments administrés par voie extravasculaire et métabolisés par les CYP3A4.**

L'inhibition enzymatique intestinale augmente alors le pic de concentration plasmatique (C_{max}) de ces médicaments. Le temps d'élimination est donc plus long puisque la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée. Cela se traduit par une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC), paramètre qui traduit l'exposition globale du corps au médicament. **Ces modifications pharmacocinétiques peuvent avoir des conséquences dangereuses** (cf. paragraphe suivant) (1, 12, 13).

En outre, il a été rapporté que la dihydroxybergamottine est également inhibitrice de l'enzyme CYP 1A2 et la paradisine A des CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1 et 2D6 (11). Les médicaments concernés par ces interactions sont notamment l'anagrélide (métabolisé par le CYP 1A2) et certains antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (métabolisés par le CYP 2D6) (2) dont les surdosages impliquent de graves effets indésirables.

Quelques études ont également démontré que certains furanocoumarines et flavonoïdes présents dans le pamplemousse inhibent la **glycoprotéine-P**, un transpor-

teur membranaire qui expulse de nombreux médicaments des entérocytes, empêchant ainsi leur absorption intestinale (14-17). Via cette interaction, une augmentation significative de la biodisponibilité des médicaments reste à être démontrée avec le jus de pamplemousse. Toutefois, elle est récemment apparue clairement significative avec le jus de fruit frais lyophilisé en augmentant la biodisponibilité orale du timolol maléate de 70% (15).



Médicaments en interaction avec le pamplemousse

L'importance des interactions médicaments-pamplemousse a récemment été analysée par le pharmacologue D. Bailey de l'Université de Western Ontario (12). Cette étude recense 85 médicaments capables

d'interagir avec le pamplemousse. Parmi ceux-ci, 43 médicaments présentent une interaction telle qu'elle conduit à l'apparition de sérieux effets indésirables. Les interactions avec le pamplemousse sont «médicament-spécifiques» et non «classe-spécifiques» si bien qu'il majore le risque d'effets indésirables (EI) de certains des médicaments appartenant aux classes suivantes: anticoagulants (EI: hémorragies), antihypertenseurs antagonistes calciques (EI: hypotension, flush, céphalée), immunosuppresseurs (EI: néphrotoxicité), statines (EI: rhabdomyolyse), médicaments du système nerveux central (EI: dépressions respiratoires, sédation, troubles mnésiques), antiarythmiques et anticancéreux inhibiteurs de tyrosine kinase (EI: torsades de pointes) (2, 3, 12).

Un groupe de pharmacologues à l'Hôpital Universitaire d'Helsinki a étudié l'interaction simvastatine-pamplemousse lors de l'ingestion concomitante du médicament (40mg 1 fois par jour) et du jus (200ml 1 fois par jour) pendant 3 jours. Chez les dix sujets testés, le jus de pamplemousse augmente considérablement les concentrations plasmatiques de simvastatine, son AUC (de 3,6 fois) et sa C_{max} (de 3,9 fois) (18). Ces modifications sont effectivement doses-dépendantes, c'est-à-dire qu'elles s'accroissent lors de l'augmentation de la dose, de la fréquence et/ou de la durée d'ingestion du jus. En 2004, un cas de rhabdomyolyse survenu après 10 jours de consommation concomitante a été rapporté (19).

Si l'élimination du pamplemousse de l'alimentation apparaît comme la solution la plus simple pour éviter le risque d'interaction avec les médicaments, il pourrait également être envisagé de substituer la molécule incriminée par une

autre de la même classe, qui n'interagisse pas avec le pamplemousse; il serait ainsi possible d'éviter le risque de rhabdomyolyse en substituant la simvastatine par la pravastatine ou la rosuvastatine (12).

Des listes des médicaments concernés sont répertoriées dans la littérature (2, 12) mais elles sont souvent non exhaustives et rarement à jour, étant donné l'introduction fréquente sur le marché de nouvelles formulations et entités chimiques. Les médicaments incriminés possèdent 3 caractéristiques essentielles: ils sont administrés par voie orale, leur biodisponibilité orale est inférieure à 50% et ils sont métabolisés par les CYP3A4. La vigilance doit être accrue lorsqu'il s'agit de médicaments à index thérapeutique étroit. L'importance clinique de l'interaction dépendra également de la vulnérabilité du patient. En effet, la quantité de CYP3A4 actif exprimé dans l'intestin varie d'un facteur 10 à 20 chez l'homme et ne peut pas être anticipée en pratique. Les patients âgés de plus de 70 ans, les polymédiqués et les insuffisants hépatiques sont également plus à risque d'interactions graves, voire mortelles, car les modifications pharmacocinétiques sont majorées chez ces patients (10, 12).

Conclusions

Le pamplemousse est un exemple d'aliment considéré comme «sain», mais qui a le potentiel d'augmenter considérablement la biodisponibilité de médicaments oraux. Si une bonne part des interactions médicaments-jus de pamplemousse est identifiée, les données sont quasi inexistantes pour d'autres interactions possibles, par exemple les interactions médicaments-plantes médicinales ou jus de pamplemousse-plantes médicinales. Étant donné les effets pharmacocinétiques probables, il convient aux

professionnels de santé de développer des stratégies afin de ne pas exposer les patients à ces combinaisons potentiellement nocives. Dans les pays anglo-saxons, depuis les années 1970, ce type d'interaction médicamenteuse est principalement anticipé par une éducation thérapeutique dispensée par des pharmaciens cliniciens. Depuis quelques années, ce modèle de pratique influence de façon croissante l'exercice de la pharmacie en Europe pour favoriser l'utilisation la plus efficace des pharmaciens et compléter leur rôle de fournisseurs de soins directs aux patients. Le rôle du pharmacien dans l'optimisation de l'efficacité et de la sécurité des traitements est aujourd'hui reconnu pour apporter une plus-value clinique et économique, aussi bien en médecine qu'en chirurgie (20,21).

Références

1. PF Maffioletti. Le pamplemousse, un célèbre inhibiteur enzymatique. Actualités Pharmaceutiques 2015;54:45-8.
2. Prescrire, Pamplemousses: des interactions avec les médicaments. La Revue Prescrire 2012;32:675.
3. J Kiani, S Imam. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. Nutr J 2007;6:1-9.
4. X Yin, CL Gyles, J Gong. Grapefruit juice and its constituents augment the effect of low pH on inhibition of survival and adherence to intestinal epithelial cells of Salmonella enterica serovar Typhimurium PT193. Int J Food Microbiol 2012;158:232-8.
5. F Shahidi, P Ambigaipalan. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. Journal of Functional Foods. G Oboh, FO Bello, AO Ademosun. Hypcholesterolemic properties of grapefruit (Citrus pa- radisii) and shaddock (Citrus maxima) juices and inhibition of angiotensin-1-converting enzyme activity. J Food Drug Anal 2014;22:477-84.
6. CA Dow, SB Going, H-HS Chow, BS Patil, CA Thomson. The effects of daily consumption of grapefruit on body weight, lipids, and blood pressure in healthy, overweight adults. Metabolism - Clinical and Experimental 2012;61:1026-35.
7. M Bacanl, AA Ba aran, N Ba aran. The antioxidant and antigenotoxic properties of citrus phenolics limonene and naringin. Food Chem Toxicol 2015;81:160-70.
8. MA Alam, N Subhan, MM Rahman, SJ Uddin, HM Reza, SD Sarker. Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action. Advances in Nutrition: An International Review Journal 2014;5:404-17.
9. S Mouly, M Morgand, A Lopes, C Lloret-Linares, JF Bergmann. Interactions médicaments- aliments en médecine interne: quels messages pour le clinicien? La Revue de Médecine Interne 2015;36:530-9.
10. L Guo, Y Yamazoe. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. Acta pharmacologica Sinica 2004;25:129-36.
11. D Bailey, G Dresser, M Arnold. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? Can Med Assoc J 2013;185:309-16.
12. DA Sica. Interaction of Grapefruit Juice and Calcium Channel Blockers. Am J Hypertens 2006;19:768-73.

Cet article est reproduit avec l'aimable autorisation du Dr Olivier Gilbert, rédacteur en chef de la Revue Médicale de Charleroi, dans laquelle il a été précédemment publié (RMC 2016;1:3-7).

Scannez même en meeting

FreeStyle Libre

Nouveau système FLASH de mesure de la glycémie

Abbott



52^e congrès annuel de l'European Association for the Study of Diabetes,
Munich, 12-16 septembre 2016

Antidiabétiques: inhiber la DPP4 ou la SGLT2?

D'après un exposé de André Scheen (CHU Sart Tilman, ULg)

Lors d'une session intitulée «une décennie d'inhibiteurs de DPP4, qu'avons-nous appris?», le Pr André Scheen est revenu sur les spécificités des anti-DPP4 (gliptines) et des inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines). Il a en outre précisé quels étaient les patients qui étaient susceptibles de tirer le plus grand bénéfice de l'une ou l'autre de ces deux classes thérapeutiques (1).

Au cours de ces dernières années, le Pr Scheen s'est particulièrement investi dans la pharmacothérapie du diabète de type 2. Il a été investigateur notamment dans les études EMPA-REG OUTCOME, LEADER et TECOS et a participé à diverses revues concernant les gliptines et les gliflozines, ainsi qu'à une comparaison anti-DPP4 vs I-SGLT2 (2) qui est précisément l'objet de cette présentation orale.

Rappelons que les recommandations de l'EASD, qui datent de 2015, placent la metformine en première ligne et laissent aux praticiens toute latitude quant au choix de la classe à lui associer en cas de résultat insatisfaisant (sulfonylurée, thiazolidinedione, anti-DPP4, I-SGLT2, anti-GLP1, insuline). Les résultats de plusieurs essais ont été présentés depuis leur publication il y a quelque 20 mois et ont apporté diverses informations concernant la sécurité/efficacité cardiovasculaire des anti-DPP4 et



Pr André Scheen (ULg)

I-SGLT2, mais aussi des effets secondaires inattendus ou leur place auprès de populations spécifiques.

Avantages et inconvénients des uns et des autres

Les principales caractéristiques de ces 2 classes sont résumées au tableau 1 (Tableau 1). Leur effet hypoglycémiant semble globalement comparable, avec

peut-être un léger avantage pour les I-SGLT2 (2) (HbA1c, glycémies à jeun et postprandiale, 3), en particulier si l'HbA1c de départ est élevée (4). Cet avantage sur l'HbA1c ne se retrouve cependant pas dans une récente méta-analyse (5). Tant les anti-DPP4 que les I-SGLT2 exercent divers effets pléiotropiques susceptibles d'influencer le pronostic cardiovasculaire (Tableau 2).

Les deux classes thérapeutiques présentent l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémies mais se distinguent sur le **plan de leur profil de sécurité**. Les anti-DPP-4 sont soupçonnés d'entraîner la survenue de pancréatites aiguës (?), de cancer pancréatique (??) et d'insuffisance cardiaque (saxagliptine). Ils peuvent être administrés en cas de maladie rénale chronique (à des doses réduites, sauf la linagliptine). L'administration d'I-SGLT2 peut être à l'origine d'infections mycosiques génitales, d'infections urinaires (rares), d'hypotension ou de déshydrata-

Tableau 1: Anti-DPP-4 et I-SGLT2: des mécanismes d'action différents.

Anti-DPP-4	I-SGLT2
Inhibent l'enzyme qui inactive le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)	Inhibent la réabsorption rénale du glucose
Stimulent la sécrétion d'insuline et réduisent la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante	Induisent une glycosurie et réduisent l'hyperglycémie sans induire d'hypoglycémies
Baisse de l'hyperglycémie	Baisse de l'hyperglycémie
Neutres sur le poids	Perte de poids (glycosurie; environ 70g/j)
Peu de changement de la pression artérielle	Baisse de la pression artérielle (natriurèse)
Action indépendante de la fonction rénale (peuvent donc être utilisées chez de patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère)	Action indépendante des cellules bêta (ils peuvent donc être utilisés à n'importe quel moment de l'histoire naturelle du diabète)
	Moins efficaces en cas de maladie rénale chronique

Tableau 2: Propriétés pléiotropiques des anti-DPP4 et des I-SGLT2 susceptibles d'influencer le pronostic cardiovasculaire.

Anti-DPP4*	I-SGLT2**
Réduction de la glycémie	Diminution de la PA et de la rigidité artérielle
Réduction pondérale (ou effet neutre)	Diminution de l'albuminurie
Diminution de la PA	Diminution de l'acide urique
Diminution de l'hyperlipémie postprandiale	Élévation du HDL-C et diminution des TGL (mais élévation du LDL-C)
Effets anti-inflammatoires	Diminution de la glycémie et de l'insulinémie
Diminution du stress oxydatif	Diminution du stress oxydatif
Amélioration de la fonction endothéliale	Réduction pondérale et de l'adiposité viscérale
	Diminution de l'activité du SNS(?)

* D'après Scheen A. Nat Rev Cardiol 2013;10:73-84.

** D'après Inzucchi SE, et al. Diab Vasc Dis Des 2015;12:90-100.

tion (chez les personnes âgées fragiles), de cétoacidose euglycémique, de fractures osseuses (canaglifozine, à confirmer) et d'amputation des orteils (canaglifozine, à confirmer). Leur usage en cas d'insuffisance rénale est soumis à restriction. (6, 7, 8).

Choisir?

La question de choisir une classe ou l'autre est complexe, d'autant plus qu'il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés publiés ou en cours qui ont comparé ou comparent leur efficacité clinique et sécurité à long terme de ces deux classes thérapeutiques.

L'effet hypoglycémiant de l'une et de l'autre est apparu comparable – de l'ordre de -0,3 à -0,4% d'HbA1c – dans les essais EMPAREG Outcome (empaglifozine) et dans les essais SAVOR-TIMI53, EXAMINE et TECOS (saxa-, alo- et sitagliptine).

Comme chacun le sait, c'est sur le plan cardiovasculaire que les I-SGLT2, ou du moins l'empaglifozine, marquent des points, avec -38% de mortalité CV, -32% de décès toute cause et -35% d'insuffisances cardiaques (9), alors que les anti-DPP-4 s'étaient montrés neutres dans SAVOR-TIMI53, EXAMINE et TECOS. Cette neutralité cardiovascu-

laire des anti-DPP-4 est confirmée dans la méta-analyse de Savarese et al. (pas de différences vs placebo, moins d'infarctus et d'AVC vs études avec comparateurs, essentiellement des sulfonyles) (10). La même méta-analyse rapporte des réductions des décès toute cause et CV, des infarctus et des insuffisances cardiaques sous I-SGLT2. L'accroissement du risque d'insuffisance cardiaque sous anti-DPP-4 reste incertain. Une récente méta-analyse a documenté un RR limite et non concluant de 1,13 (1,00 - 1,26), tiré vers le haut par les résultats de SAVOR-TIMI53 (11).



MÉTABOLISME

Les données de «vie réelle» sont en ce moment assez limitées. Manquent des comparaisons sur la durabilité des effets hypoglycémifiants, sur l'adhésion des patients et la persistance thérapeutique, ainsi que sur des critères d'évaluation clinique (hospitalisations, endpoints CV, sécurité à long terme).

Au-delà des critères de choix classiques – effets sur le poids, la tension artérielle, effets secondaires, coût... –, les cliniciens doivent respecter les recommandations de l'ADA/EASD qui insistent sur l'individualisation des traitements.

SGLT2 ou gliflozine: dans quels cas?

Concernant les I-SGLT2, les meilleurs candidats sont les patients atteints de maladies cardiovasculaires (EMPA-REG). Mais, comme l'ont montré SV Arnold et al. au cours de ce congrès (12), seuls 16% des patients diabétiques de type 2 vus en pratique clinique correspondent au profil des patients inclus dans EMPA-REG OUTCOME. Les résultats de cette étude ne peuvent être extrapolés à l'ensemble de patients DT2. Ainsi, un autre agent hypoglycémifiant, y compris un anti-DPP4, peut donc être considéré chez quelque 80-90% des patients.

Sont également de bons candidats potentiels, les patients en ou à risque d'insuffisance cardiaque (des essais avec les I-SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque «hors diabète» sont d'ailleurs en cours), les patients obèses, en raison de la perte de poids associée à ces traitements et les patients hypertendus, en raison de la baisse de la pression artérielle associée aux I-SGLT2.

En revanche, les I-SGLT2 devraient être évités chez les patients à risque d'acidocétose

en raison d'un récent signal de pharmacovigilance (13), mais aussi chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (perte d'efficacité). Les données de l'étude EMPA-REG (25% de patients avec un GFR < 60 ml/min à l'entrée dans l'étude) sont cependant rassurantes en ce qui concerne la fonction rénale (-39% d'événements, et -49% de progression de l'insuffisance rénale chez les patients avec microalbuminurie dans le bras empagliflozine) (14). Il est donc possible que les recommandations changent dans les prochains mois.

A contrario, comme nous l'avons vu, l'action des anti-DPP4 est indépendante de la fonction rénale (ils peuvent donc être utilisés chez des patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère). Les personnes âgées fragiles et les patients à risque d'hypoglycémies sont également d'excellents candidats. Les anti-DPP4 sont à éviter en cas d'antécédents de pancréatite ou d'insuffisance cardiaque.

Combiner gliptine et gliflozine?

Les deux classes thérapeutiques ne sont pas nécessairement en concurrence. Les mécanismes d'action des I-DPP4 et des I-SGLT2 peuvent être vus comme additifs ou au moins complémentaires.

Leur association est coûteuse, mais des données documentent sa pertinence. Ainsi, un essai (15) la montrant, pour la première fois, que la trithérapie saxagliptine + dapagliflozine + metformine apportait un bénéfice supplémentaire significatif en termes de contrôle glycémique chez des patients mal contrôlés sous metformine seule par rapport aux associations saxagliptine + metformine (HbA1c: -0,59%, $p < 0,0001$) et dapagliflozine + metformine (HbA1c: -0,27%, $p = 0,0166$).

Il y a donc une place pour ces associations médicamenteuses. On attend les résultats de plusieurs études en cours.

Références

1. Scheen A. DPP-4 vs SGLT2: Which to inhibit? Mercredi 14 septembre. EASD 2016.
2. Scheen A. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:168-70.
3. Schertaner G. Diabetes Care 2013;36:2508-15.
4. Roden M, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:208-19.
5. Min SH, et al. Diab Metab res Rev 2016 DOI: 10.1002/dmrr.2818
6. Scheen A. Exp Opin Pharmacotherapy 2015;16:43-52.
7. Scheen A. Drugs 2015;75:33-9.
8. Scheen A. Curr Diabetes rep 2016;16:92.
9. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
10. Savarese G, et al. Int J Cardiol 2016;220:595-601.
11. Ling Li, et al. BMJ 2016;352
12. Arnold SV, et al. EASD 2016. Poster 729.
13. Peters AL, et al. Diabetes Care 2015;38:1687-93.
14. Wanner C, et al. NEJM 2016;375:323-34.
15. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2015;38:376-83.

Conditionnement	Prix public
Eperzan® 30mg 4 stylos	98,09€
Eperzan® 50mg 4 stylos	98,09€

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



La simplicité d'une injection/semaine

Une efficacité comparable à l'insuline

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

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

1x/sem.

Stylo à usage unique en injection sous cutanée



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

catégories de fréquence de effets indésirables ci-dessous reflètent les données combinées pour les 2 posologies d'Eperzan, 30 mg ou 50 mg par semaine en sous-cutanée. L'effet indésirable le plus grave dans les essais cliniques a été la pancréatite aiguë (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Les effets indésirables les plus fréquents durant les essais cliniques, qui sont survenus chez ≥ 5 % des patients ayant reçu Eperzan ont été des diarrhées, des nausées et des réactions au site d'injection incluant rash, érythème, ou démangeaisons au site d'injection. **Résumé des effets indésirables** : Ci-dessous présentation des effets indésirables survenus le plus fréquemment parmi les patients traités par Eperzan par rapport aux patients traités par les comparateurs. Les effets indésirables issus d'une analyse poolée de sept études de phase III contrôlées contre placebo et comparateurs actifs sur la totalité de la période de traitement. Les fréquences observées chez les patients sont classées par système d'organes de classe et définies comme suit : très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 et < 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 et < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations** : Pneumonie (fréquent). **Affections du système immunitaire** : Réaction d'hypersensibilité (Rare). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hypoglycémie (quand Eperzan est utilisé en association avec l'insuline ou un sulfamide) (très fréquent), Hypoglycémie (quand Eperzan est utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine ou la pioglitazone) (fréquent). **Affections cardiaques** : Fibrillation/flutter auriculaire (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Diarrhées, nausées (très fréquent) ; Vomissements, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien (fréquent) ; Pancréatite, obstruction intestinale (peu fréquent). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Réactions au site d'injection (très fréquent). **Description d'effets indésirables sélectionnés** : **Réactions allergiques** : Possibles réactions d'hypersensibilité (par exemple : prurit, érythème), incluant un cas de prurit généralisé et éruption cutanée avec dyspnée ont été rapportés au cours des essais cliniques avec albiglutide. **Pancréatite** : L'incidence des pancréatites (adjuvées comme probablement liées au traitement) dans les études cliniques a été de 0,3 % pour Eperzan comparé à 0% pour le placebo et de 0,1 % pour les patients ayant reçu les comparateurs (c'est-à-dire liraglutide, pioglitazone, glibenclamide, sitagliptine et insuline glargine) et au sans traitement de fond antidiabétique supplémentaire (ex. : metformine). Événements gastro-intestinaux : Les événements gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment avec Eperzan par rapport aux comparateurs (38 % versus 32 %). Diarrhée (13 % versus 9 %), nausées (12 % versus 11 %), vomissements (5 % versus 4 %) et constipation (5 % versus 4 %) ont été les plus fréquemment rapportés et la majorité des événements sont survenus dans les 6 premiers mois. Les événements gastro-intestinaux avec Eperzan sont survenus plus fréquemment chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe 15 à 59 ml/min/1,73 m²) que chez ceux ayant une insuffisance rénale légère ou une fonction rénale normale. **Réactions au site d'injection** : Les réactions au site d'injection (incluant typiquement rash, érythème ou démangeaisons au site d'injection) sont survenues chez 15 % des patients traités avec Eperzan comparés à 7 % pour l'ensemble des comparateurs et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 2 % de l'ensemble des patients traités avec Eperzan. Généralement, les réactions au site d'injection ont été d'intensité légère et n'ont pas nécessité de traitement. **Immuno-génicité** : Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps sous traitement contre l'albiglutide a été de 4 % (128/2 934). Aucun de ces anticorps n'a démontré d'activité neutralisante vis à vis de l'albiglutide dans un essai *in vitro*, la formation d'anticorps a été généralement transitoire et n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité (HbA_{1c} et glycémie à jeun (FG)). Bien que la plupart des patients ayant des réactions au site d'injection étaient négatifs en anticorps (<85 %), les réactions au site d'injection ont été rapportées plus fréquemment chez les patients positifs en anticorps (41 %, N = 116) que chez les patients négatifs en anticorps (14 %, N = 1 927). Ces événements ont été majoritairement d'intensité légère et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, le profil des événements indésirables était généralement similaire entre les patients positifs et négatifs en anticorps. **Hypoglycémie** : Des hypoglycémies sévères ayant requis l'aide d'une autre personne pour la traiter sont survenues peu fréquemment, 0,3 % pour les patients ayant reçu Eperzan et 0,4 % pour les patients ayant reçu un comparateur. La plupart des patients ayant eu des événements d'hypoglycémies sévères dans les études cliniques avaient reçu simultanément un sulfamide ou une insuline et aucune n'a nécessité une hospitalisation ou n'a conduit à l'arrêt du traitement. Quand Eperzan a été utilisé en monothérapie, l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique (< 3,9 mmol/l) a été similaire pour Eperzan 30 mg (2 %), Eperzan 50 mg (1 %) et placebo (3 %). Le taux d'hypoglycémie symptomatique a été supérieur pour Eperzan lorsqu'il a été utilisé en association avec un sulfamide (15 % à 22 %) ou avec l'insuline (18 %) comparé aux associations n'incluant pas de sulfamide ou d'insuline (1 % à 4 %). Parmi les patients randomisés avec d'autres comparateurs, l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique a été de 7 % à 33 % lorsqu'ils ont été associés à un sulfamide ou à une insuline et de 2 % à 4 % lorsqu'ils n'étaient pas associés à ces médicaments. **Pneumonie** : Une pneumonie est survenue chez 2 % des patients ayant reçu Eperzan comparés à 0,8 % des patients dans le groupe des comparateurs. Pour Eperzan, il s'agissait d'épisodes isolés de pneumonie chez des patients participant aux études de 32 semaines à 3 ans d'observation. **Fibrillation/flutter auriculaire** : Une fibrillation/flutter auriculaire est survenue chez 1 % des patients ayant reçu Eperzan et 0,5 % des patients dans le groupe des comparateurs. Aussi bien pour le groupe Eperzan que pour le groupe des comparateurs, les patients ayant eu ces événements étaient généralement des hommes, les plus âgés et de l'association avec une insuffisance rénale. **Fréquence cardiaque** : Dans les études de Phase III chez des patients diabétiques de type 2, de faibles augmentations de la fréquence cardiaque (1 à 2 bpm) ont été observées avec l'albiglutide. Dans une étude approfondie du QT chez des sujets sains, une augmentation de la fréquence cardiaque (de 6 à 8 bpm) a été observée après une administration répétée d'albiglutide 50 mg par rapport aux valeurs à l'inclusion. **Arrêt de traitement** : Dans les essais cliniques ayant duré au moins 2 ans, 8 % des sujets du groupe Eperzan ont arrêté le traitement actif en raison d'événements indésirables comparés aux 6% dans le groupe comparateurs. Les événements les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt d'Eperzan ont été des réactions au site d'injection et des événements GI, chacun < 2 %. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique** : Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Eurostation Q - Place Victor Horta, 40/40, 1060 Bruxelles - Les sites internet : www.afmps.be, e-mail : adversereactions@afmps.be, Luxembourg - Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg. Site internet : <http://www.mps.lux/fr/activities/pharmacie-medicament/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Curabinnny, Camalgine, County Cork, Irlande. **DATE D'APPROBATION DUTEXTE** : 12/2015 (v5). **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **Références** : 1. EPERZAN® SmPC. - 2. Weissman PN & al. HARMONY 4, Diabetologia. 2014; 57(12): 2475-84. - 3. Rosenstock J & al. Diabetes Care. 2014; 37: 1-9. GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ADO = antidiabétique oral.



▼ 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** Ofev 100 mg capsules molles - Ofev 150 mg capsules molles **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Ofev 100 mg capsules molles: une capsule contient 100 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate) - Ofev 150 mg capsules molles: une capsule contient 150 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate) **FORME PHARMACEUTIQUE** Capsule molle. Les capsules Ofev 100 mg sont des capsules molles de gélatine, de couleur pêche, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 100 ». - Les capsules Ofev 150 mg sont des capsules molles de gélatine, de couleur marron, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 150 ». **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Ofev est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement par Ofev doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. **Posologie** La dose recommandée de nintédanib est de 150 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle. La dose de 100 mg deux fois par jour est destinée uniquement aux patients qui ne tolèrent pas la dose de 150 mg deux fois par jour. En cas d'oubli d'une prise, le traitement sera poursuivi aux heures et doses habituelles, sans administrer de dose supplémentaire pour compenser l'oubli. La dose maximale journalière recommandée de 300 mg ne doit pas être dépassée. **Adaptation posologique** En cas d'effets indésirables (voir rubriques « Effets indésirables »), en plus des traitements symptomatiques éventuels, la dose du nintédanib peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour ou le traitement interrompu jusqu'à ce que l'(es) effet(s) indésirable(s) aient assez diminué pour permettre de continuer le traitement. Le traitement par Ofev peut ensuite être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour. En cas d'intolérance à la dose de 100 mg deux fois par jour, le traitement par Ofev doit être arrêté. En cas d'interruption due à une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Ofev peut être réintroduit, une fois les transaminases revenues aux valeurs initiales et ce, à une dose réduite (100 mg deux fois par jour), pouvant par la suite être augmentée jusqu'à la dose maximale (150 mg deux fois par jour) (voir rubriques « Effets indésirables »). **Populations particulières** *Patients âgés (≥ 65 ans)* Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés. Aucune adaptation de la posologie n'est *a priori* nécessaire en fonction de l'âge du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus sont davantage susceptibles de nécessiter une réduction de la posologie pour diminuer les effets indésirables. *Insuffisance rénale* Lors d'une administration unique, moins de 1 % de la quantité de nintédanib est excrétée par les reins. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). *Insuffisance hépatique* Le nintédanib est éliminé essentiellement par excrétion biliaire/fécale (> 90 %). L'exposition systémique est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (ChildPugh A, ChildPugh B). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (ChildPugh A), la dose recommandée d'Ofev est de 100 mg, deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (ChildPugh A), il convient de prévoir l'interruption ou l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables. La sécurité et l'efficacité du nintédanib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique classée ChildPugh B et C. Le traitement par Ofev n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (ChildPugh B) ou sévère (ChildPugh C). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale. Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau sans être ni mâchées ni écrasées. **CONTREINDICATIONS** Hypersensibilité au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP **EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de tolérance** Le nintédanib a été étudié dans des essais cliniques ayant porté sur 1 529 patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Les données de tolérance présentées cidessous sont issues des deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo menées chez un total de 1 061 patients ayant comparé le traitement par nintédanib 150 mg deux fois par jour au placebo pendant 52 semaines (INPULSIS1 et INPULSIS2). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation du nintédanib incluent la diarrhée, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, la baisse d'appétit, la perte de poids et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques. Pour la conduite à tenir en cas de survenue de certains effets indésirables, voir également rubrique 4.4. du RCP. **Tableau résumé des effets indésirables** Le tableau cidessous résume les effets indésirables par classe de système d'organe MedDRA (SOC) et par catégorie de fréquence. Le tableau 1 ci-dessous résume les fréquences des effets indésirables (EI) rapportés dans les groupes de patients traités par nintédanib (638 patients) dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo d'une durée de 52 semaines ou depuis la commercialisation. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 ; < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 ; < 1/100), rare (≥ 1/10 000 ; < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

Fréquence Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de poids, Baisse d'appétit	
Affections vasculaires		Saignement	Hypertension artérielle
Affections gastrointestinales	Diarrhée, Nausées, Douleurs abdominales	Vomissements	Pancréatite
Lever en galaandoeningen	Augmentation des enzymes hépatiques	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), Augmentation de la gamma glutamyl transférase (γGT)	Hyperbilirubinémie, Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines.

Description de certains effets indésirables *Diarrhée* La survenue d'une diarrhée a été rapportée chez 62,4 % des patients traités par nintédanib. L'événement a été considéré d'intensité sévère chez 3,3 % des patients traités par nintédanib. La diarrhée est apparue au cours des trois premiers mois de traitement chez plus des deux tiers des patients. La diarrhée a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 4,4 % des patients ; pour les autres un traitement antidiarrhéique a été instauré avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement. *Augmentation des enzymes hépatiques* Des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez 13,6 % des patients traités par nintédanib. L'augmentation des enzymes hépatiques était réversible et n'était pas associée à des signes cliniques d'atteinte hépatique. Pour plus d'informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et les adaptations posologiques en cas de diarrhée et d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, voir également la rubrique « Posologie et mode d'administration ». **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 - Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg**: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Ofev 100 mg 60 x 1 capsules : EU/1/14/979/002 - Ofev 150 mg 60 x 1 capsules : EU/1/14/979/004 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION** 09/2016 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles **Editeur responsable**: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

OFEV®	Ex-fact price € (excl. VAT)
100 mg - 60 soft capsules	2.235
150 mg - 60 soft capsules	2.235

CHANGE THE PATH OF IPF

Reimbursed
FVC ≥ 50% DLco ≥ 30%^{#1}

OFEV® (nintedanib) consistently slows progression by reducing FVC decline by ~50% in a broad range of IPF patient types¹⁻⁸

- Only OFEV® significantly reduces the risk of acute IPF exacerbations by ~50%^{9*}
- Long-term efficacy and safety beyond 2 years^{10,11†}

Side effects can be managed in most patients¹

Ease of dosing with only 1 capsule, twice daily, with no need for up titration¹

FVC, forced vital capacity.

*Pooled analysis of data from three 52-week trials with OFEV®, INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, and TOMORROW, including 1231 patients with IPF. Time to first investigator-reported acute exacerbation over 52 weeks was a predefined secondary endpoint in the TOMORROW and the INPULSIS® trials.^{2,9,12}

†The mean duration of exposure in patients treated with OFEV® in both INPULSIS® and INPULSIS®-ON was 29.2 months (± 6.6 months). The maximum exposure over both trials was 40.6 months.¹⁰

[#]A FVC ≥ 50% and a DLco ≥ 30% are two of the reimbursement conditions to obtain the reimbursement of OFEV®.



OFEV®
nintedanib

TREAT NOW. SLOW PROGRESSION.

References: **1.** OFEV® SmPC. © SCS Boehringer Ingelheim Comm. V. 1200 Brussels. **2.** Richeldi L, et al; N Engl J Med. 2014;370(22):2071-2082. **3.** Cottin V et al. Abstract presented at the 18th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis; Mont Tremblant, Canada, September 20-24, 2014. Available at: <http://iclaf.com/conference/index.php/2014/ICLAF/paper/view/151>. Accessed January 14, 2016. **4.** Kolb M et al. Abstract presented at the 110th American Thoracic Society International Conference. Denver, Colorado, May 15-20, 2015. Available at: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A1021. Accessed January 14, 2016. **5.** Raghu G et al. Abstract presented at the 110th American Thoracic Society Conference; Denver, Colorado, May 15-20, 2015. Available at: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A1022. Accessed January 14, 2016. **6.** Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Abstract presented at the European Respiratory Society International Congress; Munich, Germany, September 6-10, 2014. Available at: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/1907.short. Accessed January 14, 2016. **7.** Keating GM et al. Drugs. 2015;75(10):1131-1140. **8.** Richeldi L, Costabel U et al. N Engl J Med. 2011;365(12):1079-1087. **9.** Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824. **10.** Ley B et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(4):431-440. **11.** Adamali HI et al. Curr Respir Care Rep. 2012;1:208-215. **12.** Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. Respiratory Medicine 2016; 113, 74-79



© SCS Boehringer Ingelheim Comm. V. Arianelaan/Avenue Ariane 16, 1200 Brussel. All rights reserved. September 2016. BE/OFE-151114d 09/2016



Congrès annuel de la Société Européenne de Pneumologie, Londres, 3-7 septembre 2016

Brexit, but shining ERS!

Jean-Yves Hindlet et Jean-Claude Lemaire

Ainsi, de manière un peu surréaliste mais involontaire, le congrès annuel de la Société Européenne de Pneumologie (ERS) se tenait dans le pays qui a décidé de quitter le navire européen. Peut-être, un jour, pourrions-nous assister au congrès de l'ATS en traversant la Manche plutôt que l'océan Atlantique...

Trêve de plaisanterie, avec plus de 24.000 participants, plus de 300 sessions et aux alentours de 6.000 abstracts, le congrès de l'ERS est sans aucun doute le plus grand congrès de pneumologie, au moins sur base de sa fréquentation. Et on ne peut que se réjouir des progrès réalisés au cours de ces dernières années, par exemple, dans la prise en charge de l'asthme sévère, de la BPCO, de la fibrose pulmonaire idiopathique ou encore en oncologie thoracique. La place manque ici pour donner ne fut-ce qu'un minuscule aperçu de ces avancées. Quelques courts sujets quand-même.

Fonction pulmonaire et qualité de vie dans la fibrose pulmonaire idiopathique

Les auteurs de cette analyse se sont appuyés sur les données du registre INSIGHT-IPF pour évaluer l'association entre les comorbidités, la fonction pulmonaire et la qualité de vie chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Les 572 patients étudiés avaient un âge moyen de 69,4 ans, leur maladie avait été



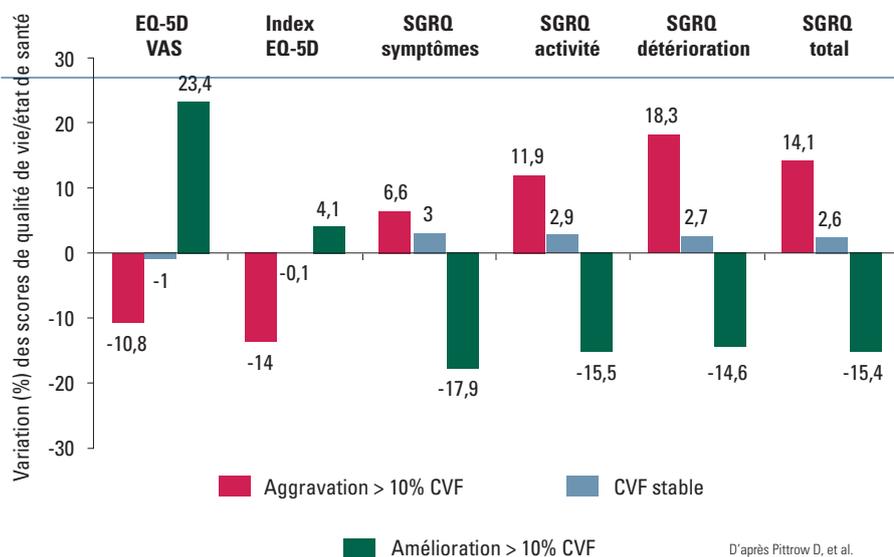
diagnostiquée $2,1 \pm 3,3$ ans auparavant, leurs CVF et DLCO atteignaient respectivement 72,6% et 36,1% des valeurs prédites. La qualité de vie liée à la santé à l'inclusion était à $59,8 \pm 19,8$ points (échelle visuelle EQ-5D) et l'index EQ-5D à $66,8 \pm 21,4$ points. Les scores moyens du *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) étaient de 57 pour les symptômes, 62,3 pour l'activité et 38 pour la détériora-

tion (score total de 48,4). L'EQ-5D est un questionnaire simple et rapide qui permet d'évaluer l'impact de l'état de santé sur la qualité de vie. Il est générique, tandis que le SGRQ cible plus spécifiquement les maladies respiratoires obstructives.

Sans réelle surprise, il apparaît que les scores s'aggravent significativement au fur et à mesure que le nombre de comorbidités augmente.

Pour des variations de la CVF comprises entre -10% et +10% à 1 an, les scores EQ-5D (échelle visuelle analogique et index) restent stables, alors que les scores du SGRQ – à l'exception du score «symptômes» – sont affectés dans le même sens. Un déclin de la CVF > à 10% a un impact significativement négatif sur l'ensemble des scores étudiés. A contrario, un impact positif est constaté pour une amélioration de la CVF > à 10% (Figure 1). Plus précisément, une augmentation de 10% de la CVF est associée à une amélioration du score total SGRQ de 6,4 points, une augmentation de plus de 4 points du score total SGRQ (seuil de pertinence

Figure 1:
Impact des variations de CVF sur l'état de santé et la qualité de vie à un an des patients atteints de FPI.



ment sévère (4/33) (classification GOLD). Les auteurs concluent à l'intérêt du screening systématique de l'obstruction bronchique chez le patient coronarien. La présence de symptômes thoraciques avec une coronarographie normale pourrait même constituer un premier élément en faveur d'un asthme de l'adulte inconnu jusqu'alors.

D'après Kolacinska-Flont M et al. abstract OA256

Prédire l'utilité d'un traitement par corticostéroïdes inhalés dans la BPCO

Le taux d'éosinophiles sanguins avant traitement a été suspecté comme étant un facteur prédictif de la réponse aux corticoïdes inhalés (CSI) dans la BPCO à partir de plusieurs études



clinique) se manifestant dès qu'un accroissement de la CVF > à 6% est constaté.

Rappelons que l'évolution de la CVF est l'un des principaux critères d'évaluation des médications utilisées dans le FPI.

D'après Pittrow D, et al. abstract OA4570

Rechercher une obstruction bronchique chez les coronariens

A l'issue d'une étude de cohorte ayant inclus 206 coronariens (sténose > 50% sur au

moins un vaisseau à la coronarographie) et 93 sujets contrôle, les auteurs ont mis en évidence un trouble respiratoire obstructif chez 26% des coronariens.

Cette obstruction ventilatoire n'était pas connue dans la majorité des cas (19/33 - 58% pour la BPCO et 9/20 - 45% pour l'asthme). Chez les patients atteints de BPCO, le degré de limitation des voies aériennes était le plus souvent modéré (18/33) ou léger (11/33), moins fréquem-

retrospectives de cohorte, telles que TRISTAN, INSPIRE et WISDOM. Malheureusement, ces études n'étaient pas tout à fait comparables, ce qui affaiblissait les conclusions que l'on pouvait tirer de leur analyse post-hoc.

Les auteurs ont «monté» une étude rétrospective sur la fréquence des exacerbations en fonction du taux d'éosinophiles à l'inclusion à partir des résultats de 3 essais comparables sur le plan du design: NCT01009463/NCT01017952 et FORWARD. Ces 3 essais avaient comparé



PNEUMOLOGIE

l'efficacité d'un β 2-mimétique de longue durée d'action (LABA) à son association à un CSI: NCT01009463/NCT01017952: vilanterol versus fluticasone; FORWARD: formotérol versus béclométazone; sur une période de 48 et 52 semaines respectivement chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère avec des antécédents d'exacerbation. Le critère d'évaluation primaire était, pour les différents essais, la fréquence des exacerbations.

Les données de FORWARD ont montré que la fréquence des exacerbations augmente avec le taux d'éosinophiles chez les patients non traités par CSI, alors qu'elle reste stable, malgré les variations du taux d'éosinophiles sanguins, chez les patients sous CSI.

Les auteurs ont fait la même observation sur la cohorte NCT01009463/NCT01017952. Ils ont ensuite étudié les variations du VEMS prédoxe selon le taux d'éosinophiles sanguins avec ou sans CSI et mis en évidence une corrélation significative entre le gain de VEMS et le taux d'éosinophiles chez les patients sous CSI (versus ceux sous LABA seul).

En conclusion, ces données suggèrent que le taux d'éosinophiles sanguins est un biomarqueur fiable pour sélectionner les patients atteints de BPCO susceptibles de bénéficier d'un traitement par CSI. On attend maintenant avec impatience une étude prospective testant cette hypothèse. En attendant, les discussions vont bon train...

D'après Siddiqui SH et al. abstract OA1763

Vagues de chaleur et exacerbations de la BPCO

Selon le GIEC, s'il est encore très difficile de prévoir avec exactitude les conséquences

climatiques pour chaque région du globe, le caractère répétitif d'événements exceptionnels est acquis. Ainsi, *«il est très probable (plus de 9 chances sur 10) que les chaleurs extrêmes, les vagues de chaleur et les événements de fortes précipitations continueront à devenir plus fréquents»*.

En été, la température s'élève plus encore dans les villes. En cas de BPCO, on observe un pic de mortalité lors des périodes de températures extrêmes. L'objectif de cette étude monocentrique était d'évaluer l'impact de la température extérieure sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation de BPCO.

Les auteurs ont analysé rétrospectivement les 563 dossiers de patients admis pour exacerbation de BPCO dans un hôpital de Berlin pendant les mois d'été des années 2006, 2010, 2011 et 2012. Les données météorologiques ont été obtenues à partir des données de la station météorologique locale. Les patients – tous GOLD III ou IV – étaient en moyenne âgés de $70,5 \pm 10,5$ ans et le statut GOLD de III ou IV. La proportion de femmes était de 49%.

Les chercheurs ont mis en évidence une corrélation significative entre l'élévation de la température extérieure et le nombre d'admissions quotidiennes pour exacerbation de BPCO ($R = 0,105$; $P = 0,013$). La température maximale moyenne pour laquelle il a été constaté le plus d'hospitalisations était de $29,6^\circ\text{C}$. Celle associée au minimum d'hospitalisations était de $24,1^\circ\text{C}$.

La température extérieure apparaît donc comme un facteur de risque d'admission hospitalière pour exacerbation de BPCO. Selon les auteurs, les médecins devraient tenir compte de ce facteur et informer les patients des mesures préventives à mettre

en oeuvre lors des canicules et vagues de chaleur. Parallèlement, les hôpitaux devraient anticiper les afflux de patients durant ces périodes.

D'après Bahati Heinsohn J et al. abstract OA1786

Une nouvelle classe de bronchodilatateurs

Le RPL554 est double inhibiteur des PDE3 et 4 délivré par voie inhalée. Il exerce donc des effets à la fois bronchodilatateurs (anti-PDE3) et anti-inflammatoires (anti-PDE4). Des études précliniques avaient démontré une action bronchodilatatrice cumulative en association avec des β 2-agonistes et synergique en association avec les anticholinergiques.

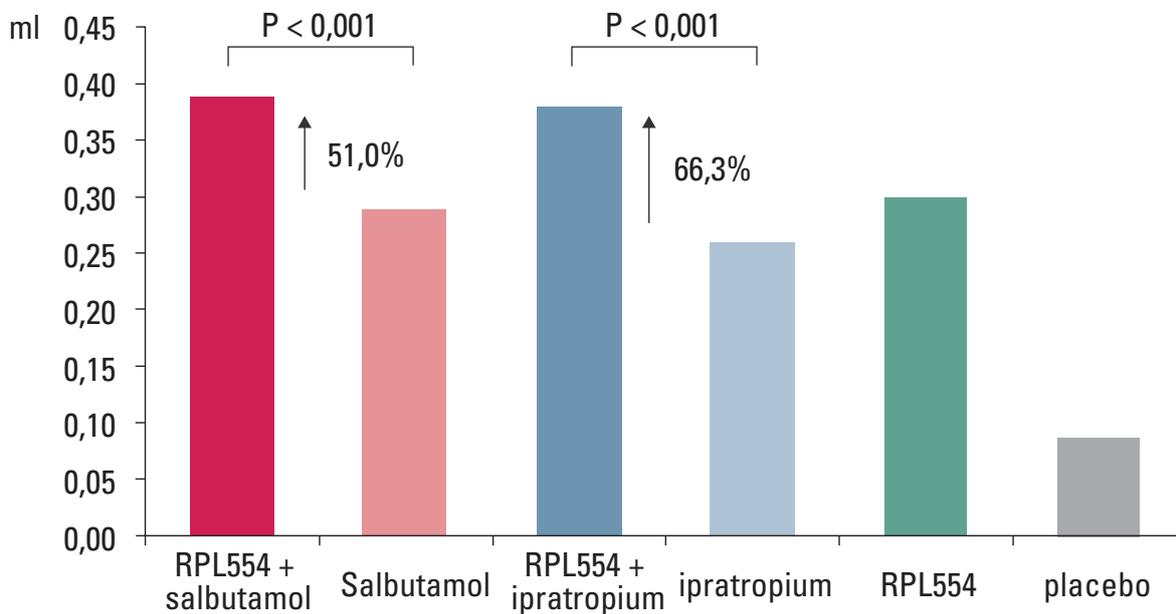
L'objectif de cette étude était de confirmer ces données dans un essai thérapeutique effectué chez 30 patients atteints de BPCO stable modérée à sévère (VEMS moyen de 50,4% de la valeur prédite) en sus d'un traitement par salbutamol, ipratropium ou placebo. L'étude a été réalisée en double aveugle, avec une seule administration médicamenteuse et était croisée et randomisée en 6 bras: 1) salbutamol (200 μg); 2) salbutamol (200 μg) + RPL554 (6mg); 3) ipratropium (40 μg); 4) ipratropium (40 μg) + RPL554 (6mg); 5) RPL554 (6mg) et 6) placebo.

Une spirométrie et une pléthysmographie étaient réalisées en prédoxe puis jusqu'à 12h après l'administration. Le critère de jugement principal était le VEMS maximal et la moyenne des VEMS sur 8h après administration. Les critères de jugement secondaires étaient les volumes pulmonaires, la conductance des voies aériennes et la tolérance.

En monothérapie, le RPL554 seul a montré un effet bronchodilatateur comparable à

Figure 2:

Variation du VEMS en fonction du traitement.



D'après Singh D, et al.

celui du salbutamol ou de l'ipratropium seul. Il a en outre démontré une action cumulative en association avec le salbutamol ou l'ipratropium sur le VEMS maximal post-administration; l'accroissement s'avérant > 60% ($p < 0,001$) (Figure 2). Cet effet bronchodilatateur additionnel était maintenu jusqu'à 8h post-administration. La capacité vitale forcée et la conductance des voies aériennes (hyperinflation) étaient significativement meilleures avec les associations avec le RPL554.

Aucun effet indésirable notable du RPL554, administré seul ou en association, n'a été enregistré.

Le RPL554 est donc le premier représentant d'une nouvelle classe de bronchodilatateurs qui permet d'augmenter l'effet des bronchodilatateurs de courte durée

d'action chez des patients atteints de BPCO qui habituellement présentent des troubles ventilatoires obstructifs peu ou non réversibles (ici, 17,7% des patients présentaient une obstruction réversible). Ses propriétés anti-inflammatoires, l'efficacité et la bonne tolérance décrites dans cette étude demandent à être confirmées dans de plus larges et longs essais.

D'après Singh D, et al. abstract OA1970

Vitamine D chez les asthmatiques: quels bénéfices?

Des taux bas de vitamine D ont été associés à un surcroît d'exacerbations chez les asthmatiques enfants et adultes et, récemment, il a été avancé que cela pourrait être en rapport avec une diminution des infections rhinopharyngées.

La fondation Cochrane s'est penchée sur la question.

L'analyse a pris en compte au total 9 essais randomisés contrôlés menés en double aveugle, soit 7 ayant concerné au total 435 enfants et 2 totalisant 658 adultes. Ces patients étaient d'ethnies variées, leur asthme était le plus souvent léger à modéré et dans la plupart des cas la vitamine D administrée venait s'ajouter au traitement habituel qui était poursuivi sans changement. Les études concernées avaient des durées de 6 à 12 mois. Pour cette analyse, le critère principal de jugement était la réduction des exacerbations nécessitant la mise en œuvre d'une corticothérapie orale.

Les résultats, largement basés sur les essais menés chez les adultes, indiquent que l'administration de suppléments de vitamine D réduit de plus d'un tiers le risque



de survenue du critère principal, ratio des risques relatifs (OR) 0,63; IC 95% 0,45-0,88 (résultat obtenu sur base de 3 essais totalisant 680 sujets). Il existe également une réduction de plus de moitié du risque de faire au moins une crise d'asthme sévère, définie comme nécessitant une hospitalisation ou une consultation en urgence. La probabilité passe de 6% à environ 3% avec un OR de 0,39; IC 95% 0,19-0,78 (résultat obtenu sur base de 7 essais regroupant 963 patients). En raison de l'absence de données individuelles fiables, il n'a pas été possible de déterminer si cette réduction du risque de crise sévère concernait tous les asthmatiques où n'était cantonnée qu'aux sujets dont les taux initiaux de vitamine D étaient les plus bas.

Ces effets sont obtenus sans majoration du risque d'effets secondaires. En revanche, les investigateurs n'ont retrouvé ni diminution de la symptomatologie habituelle, ni amélioration de la fonction pulmonaire.

D'après AR Martineau et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 5; 9: CD011511. [Epub ahead of print]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011511.pub2/abstract>

Eosinophilie, corticothérapie et BPCO

Diverses analyses rétrospectives d'essais menés chez des patients souffrant de BPCO ont suggéré que le taux/niveau initial d'éosinophiles dans le sang pouvait prédire la réponse à une corticothérapie inhalée.

Un des derniers exemples en date est l'analyse post-hoc de l'étude WISDOM dont les résultats ont été détaillés lors du congrès annuel de l'*European Respiratory Society*. Pour mémoire cette étude évaluait l'impact de l'arrêt progressif d'une corticothérapie inhalée par fluticasone chez des patients présentant une BPCO sévère recevant un traitement par salmétérol (LABA) et tiotropium (LAMA, *long acting muscarinic antagonist*).

Les résultats présentés confirment qu'un degré élevé d'éosinophilie, dans le cas précis un taux d'éosinophile $\geq 4\%$ ou ≥ 300 cellules/ μl , prédit la survenue d'exacerbation en cas d'arrêt de la corticothérapie inhalée (1). Mais surtout, ils montrent que chez un très grand nombre de patients l'arrêt de la corticothérapie peut se faire

sans inconvénient et ne fait pas courir le risque d'occurrence d'exacerbations modérées à sévères. En effet, dans une analyse prenant en compte à la fois l'importance de l'éosinophilie et les antécédents d'exacerbations, le risque est cantonné aux seuls patients ayant présenté 2 exacerbations ou plus au cours de l'année précédant l'arrêt de la corticothérapie inhalée et dont les taux initiaux d'éosinophiles sanguins étaient $\geq 400/\mu\text{l}$ (2). Ces patients susceptibles de tirer réellement profit de l'ajout d'un ICS à une association LABA/LAMA ne représentent qu'environ 4% de la population de l'étude.

En d'autres termes, pour l'immense majorité des patients traités de façon optimale par une association de bronchodilatateurs à longue durée d'action, la corticothérapie inhalée n'a probablement pas l'efficacité qu'on lui prête en termes de prévention des exacerbations. Une façon très politiquement correcte de dire que, pour cet objectif en tout cas, son bien-fondé n'est pas établi.

D'après P Calverley et al. PA4067 (1) et Late-Breaking Abstract OA1973 (2).

Nouveau
Preuves "enflammées"¹
Un traitement pour tous les patients BPCO
avec ^{1,2} ou sans ^{3,4,5} exacerbation

ULTIBRO® BREEZHALER®

Conditionnements	PP	TM [†]
110/50µg (30 gél.)	€ 72,49	€ 11,80
110/50µg (90 gél.)	€ 172,60	€ 14,70

Donnez dès à présent* à vos patients la chance d'avoir un été actif[†]



FLAME



Le seul LABA/LAMA qui procure à vos patients BPCO une meilleure qualité de vie⁺¹ et offre une meilleure protection contre les exacerbations¹ comparé au Seretide®¹

NOVARTIS

▼ 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.** Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 143 µg de maléate d'indacatérol équivalent à 110 µg d'indacatérol et 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalent à 50 µg de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatérol équivalent à 85 µg d'indacatérol, et 54 µg de bromure de glycopyrronium équivalent à 43 µg de glycopyrronium. **Excipients à effet notoire :** Chaque gélule contient 23,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules avec une coiffe jaune transparente et un corps naturel transparent contenant une poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (N) imprimé en noir sur la coiffe. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Posologie. La dose recommandée est l'inhalation de contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. **Populations particulières. Sujets âgés.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Ultibro Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Breezhaler chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation et l'administration du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit. **CONTRE-INDICATIONS.** Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES.** La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ultibro Breezhaler et ses composants individuels. **Synthèse du profil de sécurité.** L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ultibro Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose thérapeutique recommandée. Ultibro Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol et du glycopyrronium, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association. Le profil de sécurité est caractérisé par des symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (EI) les plus fréquents liés au produit (rapportés chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la toux et la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge). **Résumé tabulé des effets indésirables** Les effets indésirables observés pendant les essais cliniques et à partir des données recueillies depuis la commercialisation sont présentés par classe de système d'organes MedDRA (Tableau 1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **EFFETS INDÉSIRABLES : Infections et infestations.** Infection respiratoire haute² : Très fréquent. Rhinopharyngite² : Fréquent. Infection urinaire²:Fréquent. Sinusite²: Fréquent. Rhinite²: Fréquent. **Affections du système immunitaire.** Hypersensibilité²:Peu fréquent. Angioedème⁴ Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Diabète et hyperglycémie² : Peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie²: Peu fréquent. **Affections du système nerveux.** Vertiges²: Fréquent. Céphalée² : Fréquent. Parasthésies²: Peu fréquent. **Affections oculaires.** Glaucome¹: Peu fréquent. **Affections cardiaques.** Cardiopathie ischémique²: Peu fréquent. Fibrillation auriculaire²: Peu fréquent. Tachycardie²: Peu fréquent. Palpitations² : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Toux² : Fréquent. Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge² : Fréquent. Bronchospasme paradoxal³ : Peu fréquent. Epistaxis² : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales.** Dyspepsie² : Fréquent. Caries dentaires²: Fréquent. Gastro-entérite²: Fréquent. Sécheresse buccale² : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Prurit/éruption cutanée²:Peu fréquent. **Affections musculo squelettiques et systémiques.** Douleur musculo-squelettique² : Fréquent. Contractions musculaires² : Peu fréquent. Myalgie² : Peu fréquent. Douleurs des extrémités³: Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires.** Obstruction vésicale et rétention urinaire² : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fièvre¹: Fréquent. Douleur thoracique² : Fréquent. Œdème périphérique² : Peu fréquent. Sensation de fatigue² : Peu fréquent. ¹ Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler mais pas avec les composants individuels. ² Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler et au moins l'un des composants individuels. ³ Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec Ultibro Breezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique « Effets Indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun des composants individuels. ⁴ Cas rapportés à partir des données recueillies depuis la commercialisation, mais la fréquence est calculée à partir des données issues des essais cliniques. **Description spécifique des effets indésirables.** La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère. **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. Voir la notice complète pour plus de détails. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/13/862/001-008. **MODE DE DÉLIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 09.10.2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Références: [†] Ticket modérateur simple; ¹ patients ayant eu au moins 1 exacerbation modérée ou sévère dans les 12 mois précédant l'étude; ² patients n'ayant pas eu d'exacerbation modérée ou sévère dans les 12 mois précédant l'étude; ³ basé sur le score total au SGRO-C (objectif secondaire); ⁴ Wedzicha et al. 2016, publié en ligne dans le NEJM le 15 mai 2016; 1. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. N Engl J Med. Online May 15, 2016. Objectif primaire: non-infériorité pour toutes les exacerbations versus Seretide; Objectif secondaire: temps jusqu'à la première exacerbation (légère, modérée et sévère), temps jusqu'à la première exacerbation modérée ou sévère et temps jusqu'à la première exacerbation sévère chez les patients BPCO modérés à sévères (VEMS <60% et >25%) avec au moins 1 exacerbation pendant les 12 mois précédant l'étude; 2. Wedzicha JA, et al. Lancet Respir J 2013;1:199-209; différence pour les exacerbations démontrée versus tiotropium "en ouvert" pour toutes les exacerbations (légères, moyennes et sévères); 3. Vogelmeier CF, et al. Lancet Respir Med 2013; 1:51-60; 4. Bateman et al. Eur Respir J 2013;42(6):1484-94; 5. Mahler DA, et al. Eur Respir J 2014; 43: 1599-1609;



Tabagisme passif: les méfaits sur la santé de l'enfant

Françoise Vermeulen
Service de Pédiatrie, Hôpital Erasme, ULB

Le tabagisme est un problème de santé publique qui touche tant les fumeurs que les non-fumeurs. Le nombre de fumeurs sur notre planète a atteint le milliard et il continue à augmenter. Près d'une femme sur trois en âge de procréer fume. Le tabagisme passif est responsable de près de 600.000 décès prématurés de non-fumeurs. Il provoque une morbidité importante chez les enfants, et exerce ses méfaits dès la conception sur la croissance du fœtus dont la mère est exposée au tabagisme de manière active ou passive. Après la naissance, le tabagisme gravidique continue à manifester ses méfaits sur la santé du nouveau-né, par un risque accru de mortalité et de décès néonatal, ou par une possibilité de syndrome de sevrage nicotinique. Chez le nourrisson et l'enfant, le tabagisme gravidique est associé à différentes maladies respiratoires, tant hautes que basses, ainsi qu'à d'autres pathologies comme l'obésité, d'autres pathologies qui touchent le développement du système nerveux central. Si l'enfant reste exposé au tabagisme passif (parental ou environnemental) après sa naissance, il continue à présenter un risque accru de mort subite, d'infections, de complications respiratoires lors d'une anesthésie générale, de maladies respiratoires, comme les infections des voies respiratoires et l'asthme. Depuis la fin des années 90, la lutte anti-tabac a été initiée, en commençant par la sensibilisation du personnel de la santé. La prise en charge des femmes fumeuses et de la diminution de l'exposition fœtale et infantile au tabagisme passif devrait être le combat de chaque professionnel de la santé en contact proche ou non avec ces patients, victimes de la principale source de pollution intérieure.

Tabac et tabagisme

Le tabac est la seule drogue dont la consommation légalement autorisée tue un nombre important de ses consommateurs. Selon l'OMS, la consommation du tabac est responsable de 6 millions de décès par an. D'ici 2030, sans mesures strictes d'éviction, la mortalité liée au tabagisme est en bonne voie d'atteindre les 8 millions de décès par an. Le pire est que l'intoxication par le tabac ne concerne pas seulement les fumeurs actifs (1, 2). Toute personne qui respire à

côté d'un fumeur inhale comme ce dernier plus de 4.000 substances chimiques, dont au moins 250 sont toxiques et plus de 50 cancérogènes (3). Cette **inhalation involontaire** de la fumée de tabac ambiante désigne par définition le **tabagisme passif**. Dans ce cas, l'individu est exposé à deux des trois courants de fumée: le courant secondaire émanant d'une cigarette à cône incandescent à 500°Celsius, avec combustion incomplète, allumée sur le bord du cendrier et le courant tertiaire qui est rejeté par le fumeur.

Le courant de fumée primaire est celui inhalé par le fumeur actif qui tire sur la cigarette dont le cône incandescent est à 800°C.

La concentration la plus élevée des substances chimiques se trouve dans le courant secondaire, inhalé aussi par les non-fumeurs. Les enfants ont une sensibilité particulière et parfois augmentée aux différents toxiques. Le tabagisme passif est la principale source de pollution de l'air intérieur (4).

Le tabagisme gravidique: effets sur le fœtus et l'enfant

La prévalence du tabagisme n'a fait qu'augmenter ces dernières décennies. Vingt à trente pourcents de la population fument, un tiers des femmes en âge de procréer fument et moins de la moitié d'entre elles arrêtent de fumer durant la grossesse (5). On entend par tabagisme gravidique le tabagisme actif de la mère enceinte et/ou le tabagisme passif subi par la mère enceinte soumise au tabagisme environnemental (par exemple celui du père, conjoint). Le tabagisme gravidique, considéré comme le premier facteur de risque environnemental de l'enfant à naître, entraîne **différentes pathologies obstétricales**, dont la fausse couche, la dysmaturité et le retard de croissance intra-utérin, la prématurité, la rupture prématurée de la poche des eaux, les hémorragies (*placenta previa*, décollement placentaire) et la **souffrance fœtale chronique** (6, 7). Il provoque

une **dysmaturité** proportionnée avec une diminution du poids de naissance, de la taille et du périmètre crânien. L'effet a été démontré comme étant dose-dépendant (8). En dehors des effets sur la croissance du fœtus, une association significativement positive entre différentes **malformations** et le tabagisme gravidique a été confirmée dans une revue systématique regroupant un grand nombre d'études observationnelles (9). Le tabagisme maternel est associé à un risque augmenté de cardiopathies congénitales, de malformations du système musculo-squelettique, de craniosynostoses et de fentes labio-palatines, d'anomalies du tube digestif comme le gastroschisis, de hernies, mais aussi de malformations des voies génito-urinaire et du système nerveux central. Par ailleurs, des effets du tabagisme maternel ont été démontrés sur le **développement de différents organes** comme le cerveau, les reins, le pancréas et les poumons. Il semble évident que l'exposition

à la fumée de tabac durant la grossesse et l'allaitement altère la programmation génétique qui contrôle le développement et la maturation du poumon du fœtus et du jeune enfant (10).

Différentes études épidémiologiques ont pu montrer un risque augmenté de syndrome d'hyperactivité et d'infirmité motrice cérébrale chez l'enfant, et d'addiction au tabac à l'âge adulte, chez l'enfant soumis au tabagisme maternel durant la grossesse (11-13).

Effet du tabagisme passif sur la santé de l'enfant

Après la naissance, le tabagisme gravidique continue à manifester ses méfaits sur la santé du nouveau-né, par un risque accru de mortalité et de décès néonatal, comme démontré dans une étude rétrospective en Ecosse (14). En effet, sur plus de cinquante mille naissances, le nombre de **décès anténataux et en période néonatale** est doublé



Le tabagisme gravidique, considéré comme le premier facteur de risque environnemental de l'enfant à naître, entraîne différentes pathologies obstétricales.



en cas de tabagisme gravidique. En période postnatale, le **syndrome de sevrage nicotinique** a été clairement décrit chez les nouveau-nés de mère tabagique (15, 16). Chez les nouveau-nés exposés au tabagisme de leur mère ayant fumé plus de 10 cigarettes par jour durant la grossesse, des symptômes de sevrage sont constatés (15).

Chez le nourrisson, le risque de **syndrome de mort subite** augmente en cas de tabagisme maternel durant la grossesse (17).

Le tabagisme passif est le principal facteur de risque modifiable du syndrome de mort subite (18).

De nombreuses études démontrent que le tabagisme maternel durant la grossesse est associé à un **risque augmenté d'obésité chez l'enfant**. Une étude hollandaise, la *KOALA Birth Cohort Study*, a étudié ces effets chez 2.698 paires mère-enfant (19). Les auteurs concluent que le tabagisme maternel durant la grossesse est associé à un plus faible poids de naissance, un gain de poids plus important durant la première année de vie et un excès de poids croissant durant l'enfance.

Non seulement le tabagisme maternel durant la grossesse, mais aussi le tabagisme parental et environnemental après la naissance et durant l'enfance, exposent les enfants dès le plus jeune âge à un risque plus élevé d'affections respiratoires. En particulier, les **infections des voies respiratoires basses**, comprenant bronchites, bronchiolites, pneumopathies, conduisent plus fréquemment à une hospitalisation (20). Dans les infections des voies respiratoires hautes, comme l'otite moyenne, en particulier quand elle se présente sous forme chronique et répétée, le facteur de risque du tabagisme environnemental a pu être mis en évidence dans de nombreuses

études (21). L'exposition à la pollution intérieure, en particulier la fumée de tabac, augmente le risque de développer la **maladie de la tuberculose** chez l'enfant infecté par le bacille de Koch. D'autres nombreuses études ont mis en évidence que l'exposition au tabagisme environnemental, durant et après la grossesse, augmente l'incidence **d'asthme et de respiration sifflante** chez l'enfant (22). Ceci a été relevé dans plusieurs études et très récemment dans une méta-analyse, reprenant différentes études comparant des enfants infectés, exposés et non exposés à la fumée de tabac (23). Les enfants asthmatiques exposés au tabagisme passif sont deux fois plus susceptibles d'être hospitalisés lors d'une exacerbation et ont plus souvent une fonction respiratoire diminuée (24).

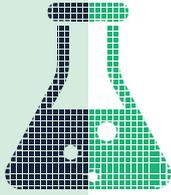
Le tabagisme passif est la principale source de pollution de l'air intérieur.

Depuis la fin des années 90, la lutte anti-tabac a été initiée, en commençant par la sensibilisation du personnel de la santé. **«Naître et grandir sans tabac»** est une initiative du FARES (Fonds des Affections Respiratoires, asbl), qui vise à instaurer la prise en charge systématique des futurs et/ou jeunes parents au sein du pôle mère-enfant des institutions hospitalières. Le tabagisme maternel est le facteur de risque de pathologie gravidique évitable le plus important. L'arrêt du tabagisme maternel est une des interventions les plus efficaces sur la santé des mères et de leurs enfants, en lien direct avec la qualité de la prise en charge anténatale (25).

En conclusion, la prise en charge des femmes fumeuses et de la diminution de l'exposition foetale et infantile au tabagisme passif devrait être le combat de chaque professionnel de la santé en contact proche ou non avec ces patients, victimes de la principale source de pollution intérieure.

Références

1. World Health Organization (WHO). Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health, 2008. http://www.who.int/social_determinants/en/.
2. Oberg M, Jaakkola M, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139-46.
3. Bates C, McNeill A, Jarvis M, Gray N. The future of tobacco product regulation and labelling in Europe: implications for the forthcoming European Union directive. *Tobacco control* 1999;8(2):225-35.
4. Eisner MD. Indoor air, passive smoking, COPD. *AM J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):426-7.
5. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013. http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/
6. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine & tobacco research* 2004; 6(suppl 2):S125-40.
7. Mund M et al. Pregnancy and smoking - a review on the first major environmental risk factor of the unborn. *J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6485-99.
8. Habek D, Habek C, Ivanišević M, Djelmić J. Fetal tobacco syndrome and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17(6):367-71.
9. Hackshaw A, Rodeck C, and Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human Reproduction Update* 2011;17(5):589-604.
10. Maritz GS, Harding R. Life-long programming implications of exposure to tobacco smoking and nicotine before and soon after birth: evidence for altered lung development. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(3):875-98.
11. Pagani LS. Environmental tobacco smoke exposure and brain development: the case of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Neurosci Biobehav Rev* 2014;44:195-205.
12. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):576-82.
13. O'Callaghan ME, Al Mamun A, O'Callaghan M et al. Maternal smoking during pregnancy predicts nicotine disorder (dependence or withdrawal) in young adults - a birth cohort study. *Aust N Z J Public Health*. 2009;33(4):371-7.
14. Gray R et al. Contribution of smoking during pregnancy to inequalities in stillbirth and infant death in Scotland 1994-2003: retrospective population based study using hospital maternity records. *BMJ*. 2009;339:b3754.
15. Godding V et al. Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? *Pediatr Res*. 2004;55(4):645-51.
16. Barros MCM et al. Prenatal tobacco exposure is related to neurobehavioral modifications in infants of adolescent mothers. *CLINICS* 2011;66(9):1597-1603.
17. Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, Evans M, Fleming PJ. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20 year population-based study in the UK. *Lancet* 2006;367(9507):314-9.
18. Eisner MD. Indoor Air, Passive Smoking, and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 1;176(5):426-427.
19. Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth cohort study. *Pediatr Obes* 2014;9(1):e14-25.
20. Jones LL et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2011;12:5.
21. Zhang Y, Xu M, Zhang J, et al. Risk Factors for Chronic and Recurrent Otitis Media—A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e86397.
22. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.
23. Jaft N, Jeena PM, Barregard L, Naidoo RN. Childhood tuberculosis and exposure to indoor air pollution: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):596-602.
24. Wang Z, May SM, Charoenlop S, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):396-401.
25. The European perinatal health report 2010: smoking during pregnancy. http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf



ESPACE
PHARMA

BPCO: optimiser la bronchodilatation!

D'après les interventions des Prs Wisia Wedzicha (Imperial College, London) et Peter Calverley (University of Liverpool), lors du congrès de l'ERS (Londres, septembre 2016)

Des données présentées à l'ERS montrent tout l'intérêt d'un traitement bronchodilatateur précoce et optimal pour la qualité de vie de patients. Elles documentent également les avantages de ce traitement bronchodilatateur optimal par rapport à l'ajout d'un traitement par corticoïdes inhalés.

TRAITER LE PLUS TÔT POSSIBLE!

Les patients BPCO sont engagés dans un cercle vicieux où la limitation des débits respiratoires entraîne une dyspnée, qui limite à son tour la capacité d'exercice et donc les activités de la vie quotidienne. Cette diminution des activités quotidiennes s'installe tôt dans le décours de la maladie et s'avère maximale lors du passage du stade GOLD 2 au stade GOLD 3. Inutile de dire qu'elle impacte significativement la qualité de vie des patients.

Au moment du diagnostic de la maladie, 50% des patients sont au stade 2. Or, c'est à ce stade que le déclin du VEMS est maximal (47-79ml/an, vs 56-59 au stade GOLD 3 et < 35 au stade 4).

Il y a donc un intérêt à intervenir tôt dans la maladie, au moment où les effets potentiels d'une régression de l'obstruction sont maximaux, avec l'objectif de stabiliser la maladie et de minimiser son impact.

Les études OTEMTO 1 et 2 avaient enrôlé des patients GOLD 2 et 3. Ces études montrent clairement que **l'administration de tiotropium et d'olodaterol (via RespiMat) améliore de manière statistiquement et cliniquement significative la qualité de vie des patients GOLD 2** (delta = 4 après 3 mois de traitement) (delta = 6 pour les patients GOLD 3), avec 52,8% de répondeurs (vs 39,2% sous ipratropium seul).

DOUBLE BRONCHODILATATION À LONGUE DURÉE: MEILLEURE RÉPONSE VENTILATOIRE ET PRÉVENTION DES EXACERBATIONS ÉQUIVALENTE

Les recommandations GOLD réservent l'administration de corticoïdes inhalés (CSI) aux patients sévèrement ou très sévèrement atteints et/ou chez ceux qui ont des antécédents de fréquentes exacerbations (ou hospitalisations) (groupes GOLD C/D sur base de leurs symptômes et risques). En pratique, cependant, les CSI sont bien plus largement utilisés.

L'étude ENERGITO visait à comparer les combinaisons tiotropium-olodaterol (via RespiMat) et salmeterol-fluticasone.

Elle a mis en évidence une **amélioration significative plus importante du VEMS sous tiotropium-olodaterol chez des patients avec une BPCO modérée à sévère**. Eric Derom et al. se sont ensuite demandés si l'administration préalable d'un traitement de maintenance modifiait ces résultats. La réponse est négative: à 12 semaines, la supériorité de la combinaison tiotropium-olodaterol sur la combinaison salmeterol-fluticasone s'avère indépendante de l'administration préalable d'un traitement de maintenance (VEMS ASC0-12 et VEMS ASC0-24).

La question de l'optimisation de la bronchodilatation ou de l'ajout d'un CSI a également été abordée par l'étude FLAME. Dans celle-ci, **l'association d'un LABA (indacatérol) et d'un LAMA (pour long acting muscarinic antagonist) (glycopyrronium) chez des patients atteints de BPCO qui avaient des antécédents d'exacerbation prévenait avec davantage d'efficacité la survenue d'exacerbations modérées ou sévères (-22%, $p < 0,001$) ou sévères (-19%, $p = 0,046$) que l'association LABA (salmeterol) - CSI (fluticasone)**. La prévention de ces exacerbations modérées et sévères est cruciale, car elles entraînent une morbidité et une mortalité importantes, outre qu'elles impactent lourdement la qualité de vie des patients.

SEULS 4% DES PATIENTS TIRENT PROFIT DE L'AJOUT DE CSI À UNE BRONCHODILATATION OPTIMALE

L'étude WISDOM évaluait l'impact de l'arrêt progressif d'un traitement par fluticasone chez des patients présentant une BPCO sévère avec des antécédents d'exacerbations traités par salmétérol (LABA) et tiotropium (LAMA). Premièrement, elle montre que le sevrage en CSI ne modifie pas le risque de développer une exacerbation à 54 semaines ($p = 0,35$). Ses résultats suggèrent en outre que seule une minorité de patients (4%) traités de façon optimale par une association de bronchodilatateurs à longue durée d'action (LABA/LAMA) tirent réellement profit de l'ajout d'un CSI. Il s'agit des patients qui se caractérisent par des antécédents d'exacerbations fréquentes (≥ 2 au cours de l'année précédant l'étude) et plus de 400 éosinophiles/ μ l dans le sang.



JOB Health

Le 1^{er} service de recrutement
100% dédié à la santé

Augmentez vos chances de trouver le bon candidat!

Jobhealth® publie vos annonces de recrutement dans tous
nos médias, ainsi que sur notre site www.jobhealth.be



NOUVEAU!
INSÉREZ
VOS OFFRES
AUSSI DANS NOTRE
NEWSLETTER



JOB Health

Contactez-nous sans plus attendre!

Natalie Van de Walle - n.vandewalle@rmnet.be - T. 02 785 05 44



L'asthme à l'ère des traitements ciblés

Philippe Mauclet

L'asthme est une affection hétérogène dont les mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux compris. Cette évolution s'accompagne d'avancées thérapeutiques majeures, en particulier dans l'asthme sévère. Les anti-IgE et les anti-IL5 en sont une illustration. La 16^e journée du Cercle de Pneumo-Allergologie de Langue Française (CPALF, octobre 2016) a donné l'occasion au professeur Charles Pilette (Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles) de faire le point sur le sujet.

Habituellement caractérisé par une inflammation chronique, l'asthme est une maladie hétérogène dont les symptômes, liés à une limitation variable du débit expiratoire, oscillent dans le temps et en intensité (1). Son développement est régi à la fois par des facteurs génétiques et environnementaux (2).

Asthme sévère, mais encore

Parmi les différents tableaux cliniques de la maladie figure l'asthme sévère (réfractaire), dont les caractéristiques ont été clairement définies (3).

L'asthme sévère est à distinguer d'un asthme qu'on pourrait qualifier de difficile à traiter en raison d'un manque d'observance, d'une technique d'inhalation inadéquate, de l'existence de comorbidités... Le diagnostic d'asthme sévère fait principalement référence à une absence de contrôle de la maladie, en termes de symptômes, de fonction respiratoire et d'exacerbations, en dépit d'un traitement optimal pris correctement

Charles Pilette (UCL)



et du traitement intensif des comorbidités (rhinite/sinusite, reflux, obésité).

La prévalence de l'asthme en Belgique est estimée à 6%, ce qui représente environ 700.000 patients. Parmi ceux-ci, 5 à 10%, soit environ 50.000 sujets, présentent une forme sévère responsable de 150 à 300 décès par an.

Phénotypes d'hier et d'aujourd'hui

Les concepts relatifs aux mécanismes physiopathologiques de la maladie asthmatique ont évolué au fil des décennies (4). Déjà en 1947, Rackemann établissait une distinction entre asthme extrinsèque, déclenché par des allergènes, et asthme intrinsèque, de survenue plus tardive et attribué à des facteurs non spécifiques.

En 1990, Jean Bousquet et al. ont décrit la présence d'éosinophiles dans la muqueuse bronchique asthmatique, ainsi qu'une corrélation entre cette inflammation éosinophilique, bronchique et sanguine, et la sévérité de l'asthme, chez 43 patients, parmi lesquels 24 étaient allergiques (5).

Neuf ans plus tard, Marc Humbert et al. décrivent des indices inflammatoires comparables dans l'asthme extrinsèque et dans l'asthme intrinsèque (6). Ils mentionnent également une synthèse locale (bronchique) d'IgE dans l'asthme intrinsèque, associée à une augmentation des IgE totales



PNEUMOLOGIE

chez environ 30% des patients en l'absence d'IgE spécifiques dans le sérum.

Au début des années 2000, Sally Wenzel s'intéresse plus spécifiquement à l'asthme sévère et décrit dans une large cohorte multicentrique différents «clusters» de la pathologie, intégrant diverses caractéristiques, que ceux-ci soient ou non associés à une éosinophilie (4).

Asthme éosinophilique et hyperéosinophilique

Plusieurs marqueurs peuvent contribuer au diagnostic d'asthme éosinophilique: les expectorations induites, l'éosinophilie sanguine avec une valeur-seuil qui se situe entre 300 et 500/microlitre, le NO expiré ou encore la périostine (7). Aucun n'est parfait, notamment parce qu'ils varient en fonction des fluctuations qui caractérisent la maladie asthmatique et des traitements par corticoïdes, ou encore le tabagisme.

L'asthme hyperéosinophilique est une entité à considérer de manière particulière. Il survient souvent après 16 ans, en dehors de tout contexte allergique personnel ou familial, et s'accompagne généralement d'une sinusite chronique à éosinophiles, le plus souvent avec polypes (8, 9). Il est en outre caractérisé par une éosinophilie sanguine importante, supérieure à 1.000/microL (ou supérieure à 500/microL en cas de prise de corticoïdes oraux). Conclure à un asthme hyperéosinophilique «primitif» sur base de ces indices impose toutefois d'avoir exclu d'autres pathologies comme une parasitose, une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) ou une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA, syndrome de Churg-Strauss), ainsi qu'une hypersensibilité à l'acide acétyl-salicylique.

Les patients avec asthme hyperéosinophilique peuvent développer une vasculite de type EGPA (Churg-Strauss), avec dégradation subaiguë de l'état général et pulmonaire, souvent avec manifestations cutanées et hyperéosinophilie floride.

Une signature épithéliale Th2 est prédictive d'une réponse aux corticoïdes.

Des phénotypes aux endotypes

Les concepts évoluent ainsi progressivement vers une classification de l'asthme qui ne reposerait plus uniquement sur les manifestations cliniques de l'affection mais également sur les mécanismes biologiques qui régissent ces manifestations. Deux voies distinctes sont ainsi suspectées de mener à une inflammation éosinophilique des voies respiratoires (review par G. Brusselle, 10). La première (*allergic eosinophilic airway inflammation*) est celle de l'asthme allergique, induit par les allergènes et médiée par les lymphocytes Th2, la seconde (*nonallergic eosinophilic airway inflammation*) est plus complexe et fait intervenir d'autres acteurs dont les lymphocytes ILC2

Le tableau est donc complexe, d'autant que dans le registre belge de l'asthme sévère, 55% des patients ont une éosinophilie spatiale, ce qui veut dire que, dans quasi l'autre moitié des cas, les expectorations induites ne montrent pas d'éosinophilie (11).

Prédire l'effet des corticoïdes

Il semble qu'une signature épithéliale de type Th2 avec expression augmentée, entre autres, d'interleukine 13 soit associée à une probabilité accrue de réponse aux corticoïdes (12). Une observation susceptible

d'expliquer la variabilité de la réponse à la corticothérapie et l'intérêt potentiel des traitements ciblés.

Anti-IgE

L'étude INNOVATE est l'étude pivot ayant illustré l'intérêt clinique des anti-IgE dans l'asthme sévère. Cette étude a montré l'efficacité de l'omalizumab en *add-on* sur le plan de la prévention des exacerbations, en particulier sévères, et des visites en urgence chez des patients avec asthme allergique sévère mal contrôlé par un traitement GINA de niveau 4 (13).

Les résultats d'INNOVATE ont été confirmés par d'autres études, la réduction du taux annuel d'exacerbations sévères (nécessitant une corticothérapie orale voire une hospitalisation) par rapport au contrôle étant, pour l'ensemble des données, de l'ordre de 40%.

Un taux d'IgE totales inférieur à 75U/mL réduisait la chance de réponse aux anti-IgE. L'équipe de van Rensen et al. a montré que ceux-ci exercent leur effet bénéfique en diminuant l'inflammation éosinophilique (14).

En Belgique, l'omalizumab peut être utilisé chez les patients de plus de 12 ans, ayant un asthme allergique sévère, pour lequel une sensibilisation à un allergène per-annuel est documentée, non contrôlé par corticoïdes à haute dose (symptômes diurnes et/ou nocturnes, VEMS < 80% de la valeur prédite, ≥ 2 exacerbations sévères au cours de l'année précédente), avec un taux d'IgE totales situé entre 76 et 700U/ml. Le premier remboursement est accordé pour 4 mois, remboursement qui peut être prolongé en cas de réponse au traitement. Les marqueurs éosinophiliques (monoxyde azote expiré et l'éosinophilie sanguine) sont associés à une meilleure réponse au traitement.

Dans la vraie vie

Les résultats observés dans les études cliniques ont été confirmés par une étude pragmatique réalisée en Belgique, dans la vraie vie, avec un taux de patients sans exacerbations sévères supérieur à 65% à 1 an (15). L'effet de l'omalizumab pourrait par ailleurs se maintenir après l'arrêt d'un traitement prolongé, soit durant 5 ans au moins (16). La comparaison des patients qui, après cette période, ont arrêté le traitement, avec ceux qui l'ont poursuivi, montre que le taux d'absence d'exacerbations après 1 an est de 67% lorsque le traitement est maintenu, mais atteint quand même 47,7% lorsqu'il est arrêté. L'omalizumab est dorénavant considéré comme un traitement de troisième ligne chez les patients ayant un asthme allergique.

Anti-IL 5

De nouvelles perspectives se dessinent également pour les sujets ayant un asthme non allergique éosinophilique. Elles reposent notamment sur les anti-interleukines-5 comme le mépolizumab (actuellement le seul disponible), le reslizumab et le benralizumab, alternative à une corticothérapie de maintenance associée à des effets indésirables (17). Les premières données relatives au mépolizumab ont été relativement décevantes sur le plan du contrôle clinique de la maladie, ce en dépit d'une nette réduction de l'éosinophilie locale et sanguine (18). Elles concernaient des malades dont les symptômes persistaient sous corticoïdes inhalés mais n'ayant pas été sélectionnés sur base du profil éosinophilique (leur éosinophilie étant modérée à environ 350/microL en médiane).

Les essais ultérieurs ont donc sélectionné des patients avec une éosinophilie sputaire supérieure à 3% (19). Haldar et al. ont

alors observé que le mépolizumab, comparé avec un placebo, diminue de manière significative l'incidence des exacerbations sévères à 50 semaines chez des patients ayant un asthme éosinophilique réfractaire avec antécédents d'exacerbations sévères répétées: 2 versus 3,4 avec un risque relatif de 0,57 et une valeur de P de 0,02. Les investigateurs ont également observé une amélioration significative de la qualité de vie, la différence en matière de symptômes et de fonction respiratoire n'étant toutefois pas significative.

En Belgique, le mépolizumab est utilisé chez les sujets de plus de 18 ans ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles, l'éosinophilie sanguine étant supérieure à 300/microL au moment de l'instauration et durant les 12 derniers mois. L'asthme doit par ailleurs être mal contrôlé malgré une dose élevée de corticoïdes inhalés et au moins 1 autre médicament, de type LABA (*long acting beta-agonist*) ou anti-leucotriène.

Le mépolizumab diminue l'incidence des exacerbations sévères dans l'asthme non allergique éosinophilique réfractaire.

L'absence de contrôle adéquat est établi sur base d'un VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) inférieur à 80% de la valeur prédite, de la survenue d'au moins 2 exacerbations sévères dans l'année et/ou d'un traitement en continu par un corticoïde systémique. Le patient peut également bénéficier d'un remboursement s'il a déjà été traité efficacement par mépolizumab dans le cadre d'études cliniques. Le premier remboursement est accordé pour 6 mois. Il est prolongé si le traitement se révèle efficace.

Diverses publications ont confirmé l'efficacité d'autres anti-IL 5 dans l'asthme sévère. Elles montrent que cette approche réduit le taux d'exacerbations de l'ordre de 50% et permet d'arrêter les corticoïdes oraux ou en tout cas d'en réduire la dose.

Mépolizumab post-omalizumab

Magnan et al. ont, dans des analyses rétrospectives, évalué le mépolizumab chez des patients ayant un asthme «mixte», allergique et éosinophilique sévère précédemment traités par omalizumab (20). Ils ont observé une réponse positive indépendamment d'un recours antérieur et de l'échec avec l'omalizumab.

Autres biothérapies, biomarqueurs de réponse

D'autres biothérapies, ciblant l'IL 4 ou l'IL 13, se profilent à l'horizon (21) tandis que plusieurs bio-marqueurs sont évalués dans le but de pouvoir prédire la réponse aux nouveaux traitements. Une éosinophilie sanguine élevée constitue clairement un facteur de réponse aux anti-IL 5 et, dans une moindre proportion, à un traitement par anti IgE ou par anti-IL 13, approche pour laquelle la périostine pourrait constituer un marqueur intéressant. Le monoxyde d'azote expiré semble également utile dans la prédictibilité de la réponse à certaines biothérapies.

Pour conclure

Le profil allergique (IgE totales et surtout spécifiques), l'éosinophilie sanguine et le monoxyde d'azote expiré permettent d'identifier, dans une certaine mesure, différentes catégories de malades asthmatiques sévères (22). Ainsi, ceux qui souffrent d'asthme allergique ont généralement un taux d'IgE sériques élevé associé à une



PNEUMOLOGIE

sensibilisation en IgE spécifiques. A l'autre extrême, on trouve les patients non allergiques, sans augmentation des IgE, mais éosinophiliques. Les premiers sont candidats à un traitement par omalizumab, les seconds à un traitement par anti-IL 5.

Une troisième catégorie rassemble les sujets pour lesquels il n'existe pas d'évidence en faveur d'une inflammation éosinophilique (*Th2-low asthma*) et qui pourraient éventuellement faire l'objet d'autres approches dont le niveau de preuve est moins élevé (thermoplastie, macrolides...). Reste alors

le groupe des patients allergiques avec éosinophilie, patients qui pourraient théoriquement répondre à l'omalizumab et au mépolizumab. Aucune étude ne permet à l'heure actuelle de déterminer la biothérapie la plus appropriée dans ce cas de figure.

Ceci est un compte rendu de conférence dont l'objectif est de fournir des informations sur la recherche. Certaines des données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités belges en matière de soins de santé.

Nous remercions le professeur Charles Pilette (Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles) d'avoir collaboré à la réalisation de cet article.

Références

1. GINA (www.ginasthma.org) 2014.
2. Rappaport SM, PLoS One 2016;11:e0154387.
3. Chung KF, et al. Eur Respir J 2014;43:343-73.
4. Gauthier M, et al. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:660-8.
5. Bousquet J, et al. N Engl J Med 1990;323:1033-9.
6. Humbert M, et al. Immunol Today 1999;20:528-33.
7. Jia G, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130:647-54.
8. Cordier JF, et al. Rev Prat 2011;61:325-6.
9. Kobayashi S, et al. Allergy 2002;57:950-6.
10. Brusselle G, et al. Nature Medicine 2013;19:977-9.
11. Schleich, et al. Respir Med 2014;108:1723-32.
12. Woodruff PG, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:15858-63.
13. Humbert M, et al. Allergy 2005;60:309-16.
14. van Rensen EL, et al. Allergy 2009;64:72-80.
15. Brusselle G, et al. Respir Med 2009;103:1633-42.
16. Busse WW, et al. ATS 2014, San Diego, CA, A 6576. www.ginasthma.org 2016.
17. Flood-Page P, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1062-71.
18. Haldar P, et al. N Engl J Med 2009;360:973-84.
19. Magnan A, et al. Allergy 2016;71:1335-44.
20. Wenzel S, et al. The Lancet 2016;388:31-44.
21. Froidure A, et al. Eur Respir J 2016;47:304-19.

EN BREF

Communiqué des laboratoires Chiesi

L'étude TRILOGY (1) a été publiée dans le numéro spécial que *The Lancet* a consacré à l'ERS. Cette étude montre que la triple association fixe ICS/LABA/LAMA en formulation extrafine qu'a développée Chiesi a une efficacité supérieure, à un an, sur une série de paramètres cliniques en comparaison avec une association fixe ICS/LABA, qui est un des traitements standard de la BPCO. Cette meilleure efficacité se conjugue à une sécurité très élevée. De manière plus spécifique, la nouvelle trithérapie:

- diminue l'incidence annuelle des exacerbations;
- améliore significativement la fonction pulmonaire;
- atténue la dyspnée et améliore la symptomatologie du patient.

«L'étude démontre ainsi l'importance de traiter la BPCO sévère avec les trois produits actifs (ICS, LABA et LAMA), et qu'ils peuvent être administrés en même temps, par un seul dispositif d'inhalation. La triple association fixe en formulation extrafine est efficace, elle améliore la fonction pulmonaire et différents paramètres cliniques importants, comme l'incidence des exacerbations», relève le professeur de pathologie pulmonaire Alberto Papi, qui est également le vice-président de l'école de médecine de l'Université de Ferrara.

Les résultats de TRINITY (2), une deuxième étude clinique pivot, présentés lors du congrès démontrent par ailleurs que l'association fixe ICS/LABA/LAMA en formulation extrafine est également plus efficace que le LAMA tiotropium, qui représente également un traitement standard de la BPCO. La triple association fixe:

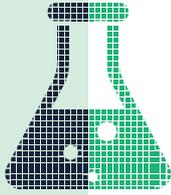
- réduit, en comparaison avec le tiotropium (LAMA), de 20% le nombre d'exacerbations modérées à sévères;
- améliore significativement la fonction pulmonaire le matin, dès avant la prise de la première dose quotidienne. Le VEMS était en moyenne 61ml plus élevé que celui obtenu avec le tiotropium (LAMA).

Les particules ultrafines (technologie Modulite®, développée dans un centre de recherche de Chiesi) permettent aux médicaments inhalés d'atteindre de manière efficace les petites voies aériennes (3, 4).

L'efficacité et la sécurité de la triple association fixe sont par ailleurs comparables à celles de la trithérapie non-fixe, mais l'association développée par Chiesi permet aux patients de n'utiliser qu'un seul inhalateur.

Références

1. Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 agonist for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Accepted (2016) THELANCET-D-16-04974R1, S0140-6736(16)31354-X
2. Singh D, Corradi M, Montagna I et al. TRINITY: A phase III study to compare the efficacy and safety of an extrafine triple combination of beclomethasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium bromide (GB) pMDI (CHF5993) with tiotropium (Tio) and a free triple combination of BDP/FF (Foster®) + Tio in COPD patients. Accepted 2016 Congrès ERS, London: Late breaking topics in airways disease: présentation orale, lundi 5 septembre, salle C (10:45-12:45)
3. Gupta PP, Yadav R, Verma M, Gupta KB, Agarwal D. High-resolution computed tomography features in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Singapore Med J 2009; 50 (2):193-200.
4. Calverley PM, Kuna P, Monsó E et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. Respir Med 2010; 104: 1858-68



ESPACE
PHARMA

Fibrose pulmonaire idiopathique: résultats soutenus dans le temps pour le traitement par nintédanib

*D'après l'exposé du Pr Toby Maher (Imperial College, London),
lors du congrès de l'ERS (Londres, septembre 2016)*

Deux traitements antifibrotiques sont actuellement disponibles: le nintédanib et la pirfénidone. Ceux-ci ont véritablement révolutionné la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Avec les antiacides, ils sont désormais intégrés dans les dernières recommandations (FPI) sur base des résultats qu'ils ont démontrés dans les essais randomisés contrôlés. Les questions résiduelles ne manquent cependant pas et concernent l'efficacité et la sécurité à long terme de ces nouvelles thérapies, le monitoring de la réponse au traitement ou encore l'adhésion des patients.

ETUDES INPULSIS: SOUS NINTÉDANIB, LE RALENTISSEMENT DU DÉCLIN RESPIRATOIRE SE MAINTIEN AU MOINS 3 ANS!

L'essai randomisé contrôlé INPULSIS, mené en double aveugle, avait comparé le nintédanib (OFEV®) (150mg bid) au placebo chez 1.061 patients atteints de FPI. Il avait mis en évidence une réduction significative du déclin de la CVF sous nintédanib: -88,9 vs -203ml sous placebo après 52 semaines.

Il s'est poursuivi par une étude d'extension ouverte – INPULSIS-ON – qui a concerné 734 patients de la cohorte initiale, tous activement traités. Au total, la durée moyenne de traitement a atteint 35 mois, avec un maximum de 51 mois. Les résultats montrent: 1) que pour les patients initialement sous nintédanib, le déclin de la CVF a été de -96,4ml à la semaine 48 et de -124,3ml de la semaine 48 à la semaine 96; et 2) que chez les patients qui ont débuté le traitement par nintédanib lors de l'étude d'extension, le déclin de la CVF a été de -73,1ml à la semaine 48 et de -99,6ml de la semaine 48 à la semaine 96. **Les résultats observés durant l'étude d'extension sont donc superposables à ceux de l'étude princeps, qui concernait la première année de traitement. Ils suggèrent que l'efficacité du nintédanib se maintient au cours du temps.**

ETUDES INPULSIS: L'ADMINISTRATION DE NINTÉDANIB SEMBLE ALLONGER LE DÉLAI JUSQU'À LA PREMIÈRE EXACERBATION

Dans INPULSIS, le délai jusqu'à la première exacerbation (ou poussée) aiguë faisait partie des critères d'évaluation secondaires. Ainsi, on a noté un trend ($p = 0,08$) concernant le délai jusqu'à la première exacerbation rapportée par l'investigateur – qui était allongé sous nintédanib (HR: 0,64) – et une différence statistiquement significative pour ce qui concerne le délai jusqu'à la première exacerbation adjudiquée par le comité d'évaluation (HR: 0,32; $p = 0,001$).

SÉCURITÉ: PAS DE SIGNAL INQUIÉTANT!

Dans INPULSIS, les effets secondaires les plus fréquents étaient de nature gastro-intestinale, d'intensité légère à modérée, généralement traitables et n'amenant que rarement à un abandon du traitement. La diarrhée était l'effet indésirable le plus communément rencontré (62-63% vs 18-19% sous placebo). Elle a motivé l'interruption du traitement chez 5% des patients.

Les effets secondaires enregistrés durant l'étude d'extension étaient comparables à ceux de la cohorte initiale. **Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.**

PRÉVOIR L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE, POUR MIEUX LA TRAITER!

Typiquement, en l'absence de traitement, la maladie évolue progressivement vers l'insuffisance respiratoire chronique et le décès, avec une médiane de survie d'environ 3 ans, et une survie à 10 ans de l'ordre de 10% seulement. Il survient souvent en cours d'évolution des phases d'aggravation rapide de la maladie (phases d'accélération ou exacerbation de fibrose), dont le pronostic est très sombre, tandis que d'autres patients évoluent beaucoup plus progressivement. L'évolution de la fibrose pulmonaire idiopathique apparaît donc largement imprévisible. Disposer d'un biomarqueur de la FPI permettrait d'évaluer sa sévérité, mais aussi d'apprécier son évolution et de mesurer la réponse au traitement.

L'étude prospective PROFILE a suggéré que le **turnover** des marqueurs de la dégradation de la matrice extracellulaire par des métalloprotéinases est corrélé à la progression de la maladie et à la survie des patients. **L'étude INMARK est la première étude à évaluer l'effet du nintédanib sur le turnover de ce biomarqueur reflétant le processus fibrotique de la FPI et si celui-ci prédit bien l'évolution clinique.** L'enrôlement des patients est en cours.





Santé des réfugiés

Quel bilan? Quel suivi? Quel dépistage?

Des défis multiples

Dominique-Jean Bouilliez

La Syrie, le Kosovo, l'Afghanistan, l'Albanie et l'Iraq sont, avec les pays africains, les nations de provenance principales des réfugiés en Union européenne (Figures 1 et 2). Cette grande variété géographique explique la difficulté de la prise en charge des problèmes de santé. De plus, ces problèmes sont liés aussi à leurs conditions de migration, leur pays d'origine et leur pays d'asile, le fait qu'ils soient illégaux ou simplement demandeurs d'asile, leur âge, rappelle Christine Chomienne (Hôpital St Louis, Paris) en guise d'introduction à la session «*Hematology-in-Focus - Refugees in 2016 - New Hematological Challenges*» de l'EHA* (*European Hematology Association*) spécifiquement consacrée aux problèmes de santé des réfugiés, une population qui se manifestera souvent avec des problèmes hématologiques sous-jacents.

Une population aux multiples profils

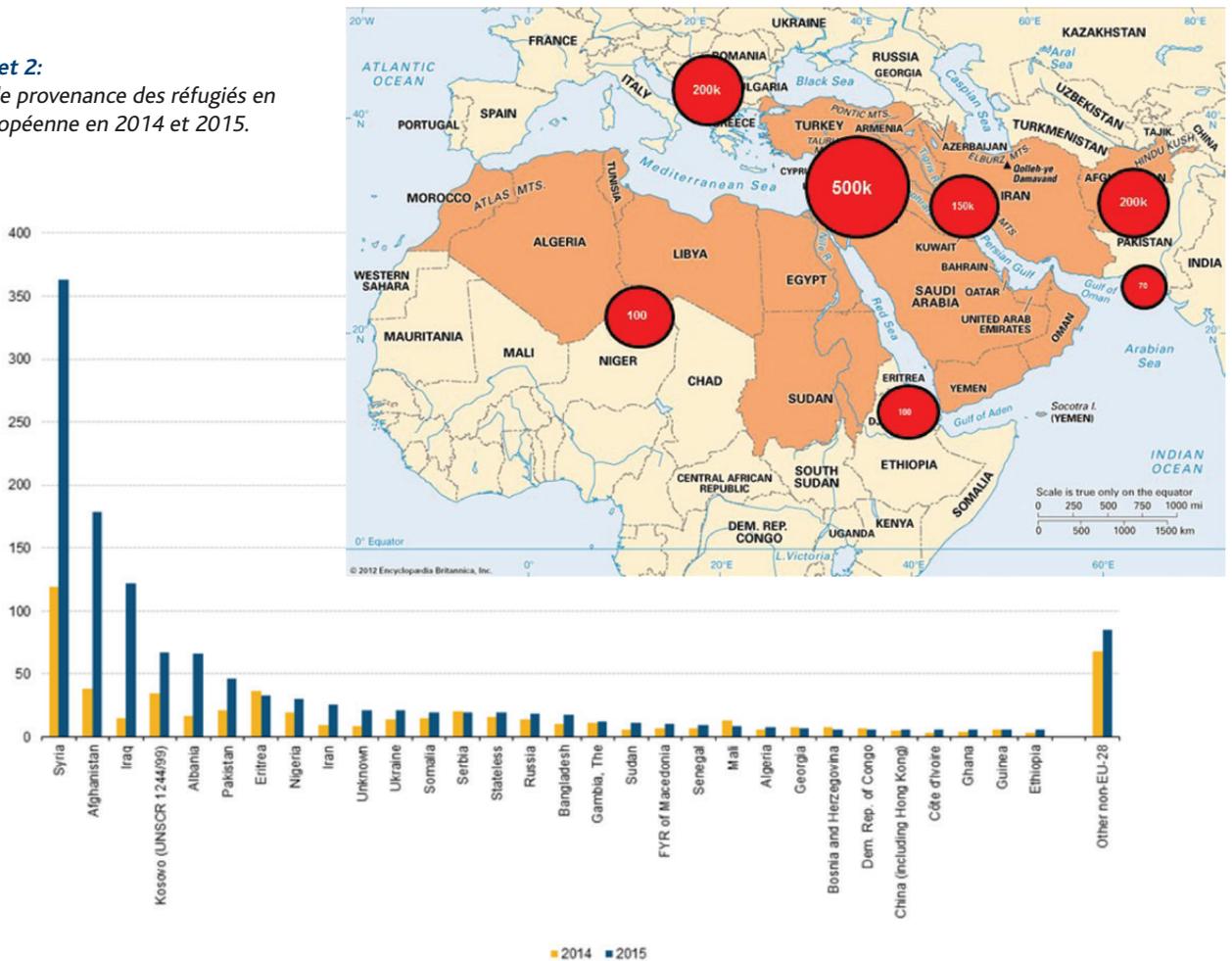
Les profils de vaccination des réfugiés sont très différents selon le pays d'origine. Par ailleurs, quel que soit le pays dont ils proviennent, il faut tenir compte des conditions de migration, qui peuvent être très variables avec des conséquences d'autant plus sévères que le trajet a été de plus longue durée: traumatismes, brûlures, hypothermie, déshydratation, noyade, coups de chaleur, affections alimentaires infectieuses

ou non, respiratoires, cutanées (poux, gale, mycoses), séquelles de violences y compris sur le plan sexuel... se retrouvent à des degrés divers, les personnes les plus vulnérables étant les demandeurs d'asile, principalement les femmes et les enfants (1).

«Dans ces conditions, il semble logique qu'un tri médical soit effectué lors de leur entrée dans le pays d'asile afin de leur offrir les meilleurs soins médicaux possibles, constate Christine Chomienne. L'OMS

recommande cependant que ce screening ne soit pas obligatoire mais réalisé sur base volontaire. L'OMS rappelle aussi que la plupart des maladies infectieuses à risque (on pense ici au virus Ebola, dans une moindre mesure au virus Zika) sont transmises par des voyageurs "normaux" et non par des réfugiés. Enfin, l'OMS recommande que l'on propose à tous dans le cadre de l'examen volontaire un dépistage du cancer et une recherche clinique attentive des signes d'anémie» (1).

Figures 1 et 2:
Les pays de provenance des réfugiés en Union européenne en 2014 et 2015.



Source: eurostat

On perçoit sans difficultés les énormes défis médicaux (quelles maladies transmissibles détecter?), administratifs, pratiques (fiabilité des traducteurs, mode de communication), culturels, éthiques (pour tous ou simplement les groupes à risque?), juridiques (enfants mineurs non accompagnés, illégaux, demandeurs d'asile) et économiques (1,82 million de migrants ont ainsi été recensés en 2015) que soulève la prise en charge de ces personnes en souffrance.

Chez l'enfant, ce seront surtout les troubles gastro-intestinaux et de malnutrition, les infections respiratoires (et la tuberculose) et de tous ordres liés aux conditions d'hygiène difficiles encourues au cours de leur migra-

tion, ainsi que les carences vaccinales qui devront retenir l'attention (2).

Sur le plan hématologique pur, les hémoglobinopathies doivent être dépistées attentivement, de même que les divers types d'anémie qui devront être traitées selon leur étiologie. Les facteurs de risque d'hémopathies malignes et leurs comorbidités (cardiovasculaires, diabète) sont également différents selon les pays et le stade de la maladie au moment du diagnostic sera souvent plus avancé. Enfin, il faut se rappeler que le polymorphisme génétique des hémopathies malignes est variable selon les populations concernées et les traitements disponibles différents selon ces polymorphismes... (2).

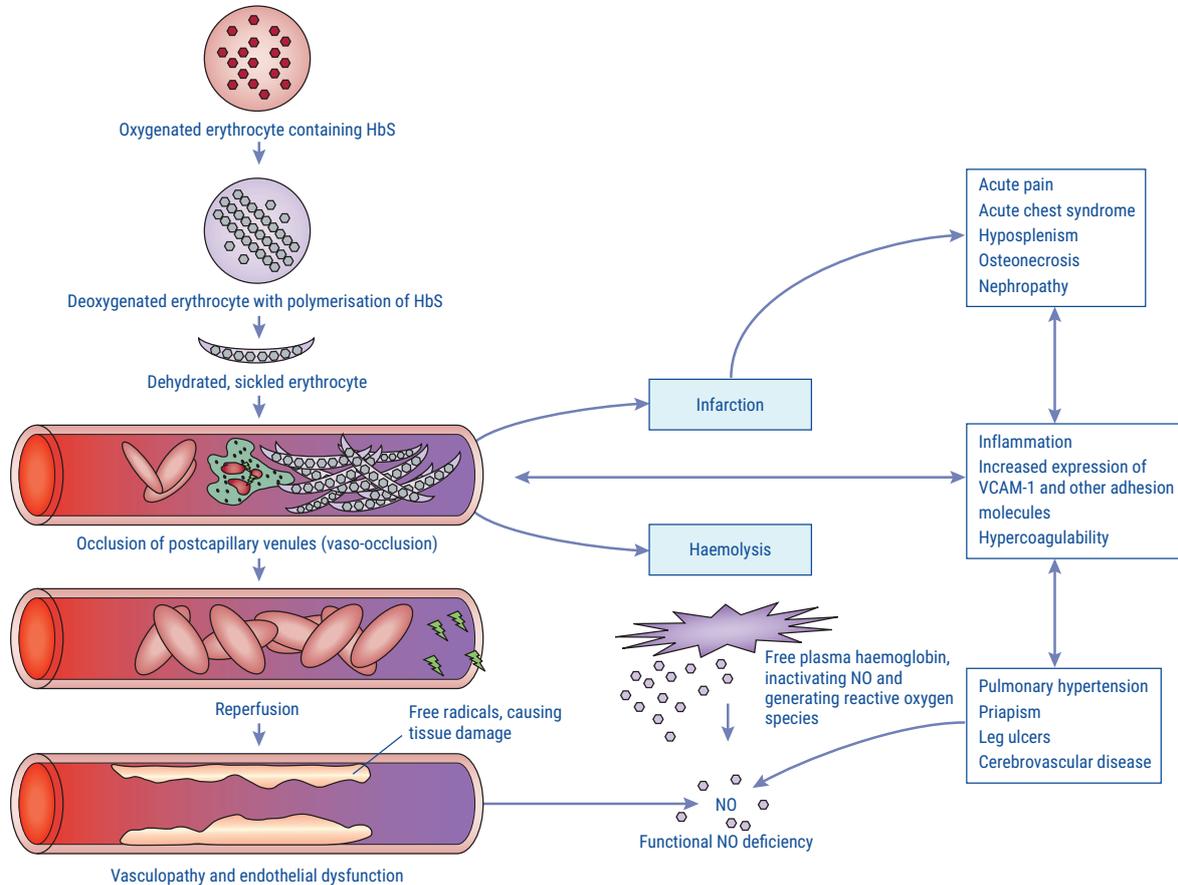
Drépanocytose et thalassémie au premier plan des préoccupations

«Il n'existe pas de données officielles sur ces problématiques que les praticiens rencontrent au quotidien sur le terrain. Il est donc difficile de proposer une attitude simple pour les prendre en charge», souligne Andreas Kulozik (Heidelberg), d'autant que l'on sait que la majorité des réfugiés ont moins de 35 ans et que leurs pays d'origine sont très différents. Cela dit, on sait que les réfugiés proviennent des régions du monde où ces deux affections hématologiques se rencontrent le plus fréquemment (3), ce qui peut expliquer que le nombre de diagnostics de drépanocytose effectués chaque année en Allemagne, le pays qui a accueilli le plus grand nombre de réfugiés (près de



HÉMATOLOGIE

Figure 3:
Infarctus tissulaires et hémolyse caractérisent la drépanocytose.



650.000), a explosé ces dernières années: 81 cas à l'hôpital universitaire de Ulm entre 1972 et 2012 (sur 30 ans!) contre 190 entre 2013 et 2015 (sur 3 ans!). Le même constat vaut pour les thalassémies alpha et bêta et pour les hémoglobinopathies HbC, HbD et HbE... (4).

Dans l'immédiat, c'est l'urgence qu'il faut prendre en charge en gardant en tête que la drépanocytose est une affection multior-ganique (Figure 3).

Hors urgence, ces patients doivent bénéficier d'une prophylaxie à la pénicilline associée à une vaccination pneumococcique et méningococcique, le recours régulier à des transfusions ou un traitement par hydroxy-

carbamide et un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de protéinurie afin d'éviter les complications (3). Il faut aussi préparer ces patients à une transplantation médullaire et effectuer un dépistage néonatal (5).

En cas de bêta-thalassémie, marquée par un excès de chaînes d'alphaglobine, l'érythropoïèse sera inefficace et l'anémie constante. Traitée par EPO, cette anémie se complique généralement d'une hyperplasie médullaire, tandis que les transfusions conduisent souvent à une hémossidérose (6). Dans ces conditions, la recherche d'un donneur pour une transplantation médullaire doit être proposée en plus d'un support psychologique et d'un conseil génétique

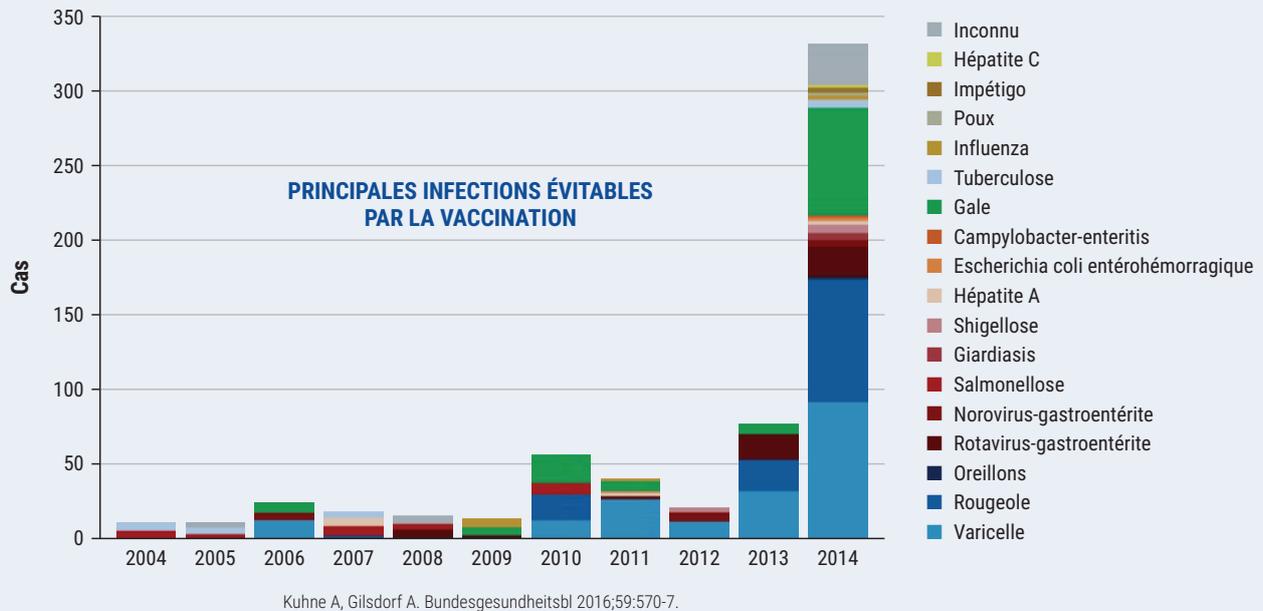
(6). Concernant les réfugiés, la plus grosse difficulté réside dans le peu de renseignements sur leur statut et leurs traitements antérieurs. Hémosidérose? Auto-immunisation? Infections virales? Et la difficulté d'organiser un dépistage néonatal systématique et organisé.

Des infections «banales» mais aux conséquences majeures (7)

«Outre le déficit d'immunisation vaccinale, c'est le risque d'épidémies accentuées par la malnutrition, les déplacements prolongés et les mauvaises conditions sanitaires qui conditionne le quotidien des réfugiés», rappelle Gerd Fäkkenheuer (Cologne). Dans ces conditions, il faudra être particulièrement

Figure 4:

Infections les plus fréquemment rencontrées dans un centre d'accueil pour réfugiés en Allemagne.



attentif à la présence d'une tuberculose (le plus souvent multirésistante), d'une infection VIH (dans les populations subsahariennes), d'hépatites (surtout de type B chez les réfugiés d'origine asiatique), de malaria (surtout sous la forme de malaria tertiana liée au Plasmodium vivax, chronique avec poussées fiévreuses intermittentes) et de maladies parasitaires (leishmaniose, schistosomiase, amibiase, lambliaise, helminthiase).

Cependant, la faiblesse des réfugiés et leur immunodéficience relative favorisent également le développement de maladies plus rares: fièvre Q (transmise par le bétail), borrélioses avec notamment la fièvre récurrente à poux (endémique

On perçoit sans difficultés les énormes défis médicaux, administratifs, pratiques, culturels, éthiques, juridiques et économiques que soulève la prise en charge de ces personnes en souffrance.

dans la corne africaine), leishmanioses, maladies transmissibles par les ectoparasites (poux, gale)...

Mais c'est essentiellement à des maladies 'banales' que les réfugiés succombent chez nous. Chez l'enfant, les gastro-entérites aiguës et le rotavirus font des ravages. Chez l'enfant et l'adolescent, il faut penser à la rougeole, la varicelle, les oreillons tandis

que l'adulte résistera difficilement au virus de la grippe. Enfin, les infections pulmonaires et ORL se rencontrent aussi avec une fréquence particulièrement importante. «Ce sont les infections banales qui sont les plus dangereuses pour ces populations (Figure 4)», conclut-il.

* L'EHA a eu lieu du 9-12 juin 2016 à Copenhague.

Références

1. 6th European Conference on Migrant and Ethnic Minority HealthOslo, Norway. 23-25 June 2016.
2. No author listed. Lancet 2015;386(10000):1211.
3. Rees D, et al. Lancet 2010;376(9757):2018-31.
4. Kohne E, Kleihauer E. Data on file.
5. Vichinsky E, et al. Pediatrics 1988;81(6):749-55.
6. Luo H, Chui D. Ann N Y Acad Sci 2016;1368(1):49-55.
7. Kupferschmidt K. Science 2016;352(6284):391-2.



A G E N D A

National

Belgian Pneumology Days – 2016

2/12/2016-3/12/2016, Antwerp
Info: www.bvp-sbp.org

Second National Meeting on Fibromuscular Dysplasia

10/12/2016, Brussels
Info: alexandre.persu@uclouvain.be or Patricia.VanderNiepen@uzbrussel.be

Diabète et maladie cardiovasculaire (ABD)

17/12/2016, Waterloo
Info: nicole.pirotte@diabete-abd.be

13th Thoracic Oncology Winter symposium

21/01/2017, Antwerp
Info: www.congresscare.com

BSC 2017

9/02/2017-10/02/2017, Brussels
Info: www.bsccardio.be

International

Décembre

14th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease 2016

01/12/16-04/12/16, Universal City, USA
Info: <https://wcir.org/>

World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications

02/12/16-04/12/16, Atlanta, USA
Info: <https://www.wcpd9.com/home.php>

International Society of Cardiomyopathies and Heart Failure

02/12/16-04/12/16, Kyoto, Japan
Info: www.npo-apacvd.jp

International Conference for Innovations in Cardiovascular Systems 2016

04/12/16-07/12/16, Tel Aviv, Israel
Info: [//2016.icimeeting.com](http://2016.icimeeting.com)

17th World Conference on Lung Cancer 2016

04/12/16-07/12/16, Vienna, Austria
Info: <https://www.iaslc.org/events/iaslc-17th-world-conference-lung-cancer>

6th International Conference on Diabetes and Endocrinology

05/12/16-07/12/16, Dallas, USA
Info: <http://endocrinology.conferenceseries.com/>

World Allergy Organization International Scientific Conference

06/12/16-09/12/16, Jerusalem, Israel
Info: [//worldallergy.org/WISC2016](http://worldallergy.org/WISC2016)

ESC - EuroECHO-Imaging 2016

07/12/16-10/12/16, Leipzig, Germany
Info: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses>

2017

Janvier

27th European Days of the French Society of Cardiology 2017

11/01/17-14/01/17, Paris, France
Info: <http://www.jesfc.fr/>

2nd EASD Incretin Study Group Meeting,

12/01/17-14/01/17, Pisa, Italy
Info: www.esd.org

European Society of Endocrinology Clinical Update 2017

13/01/17-14/01/17, Abu Dhabi, UAE
Info: [//edu.icldc.ae](http://edu.icldc.ae)

2017 Sports Science Summit

24/01/17-26/01/17, London, UK
Info: <http://lifescienceevents.com/2017-sports-science-summit-24th-26th-january-2017/> 20th

Eurovalves Congress 2017

26/01/17-27/01/17, Barcelona, Spain
Info: <http://eurovalvecongress.com/>

Annual Mayo Clinical Endocrine Update 2017

30/01/17-03/02/17, Miami Beach, USA
Info: [//ce.mayo.edu](http://ce.mayo.edu)

Février

3rd World Congress of Clinical Lipidology

10/02/17-12/02/17, Brisbane, Australia
Info: www.easd.org

4th International Conference 2017 (In Coll ACC)

16/02/17-18/02/17, Dubai, United Arab Emirates
Info: <http://4tsconference.com/>

World Congress on Cardiac Imaging and Clinical Cardiology

23/02/17-16/02/17, Mumbai, India
Info: <http://www.wccicc2017.com/>

Mars

AAAAI Annual Meeting

03/03/17-06/03/17, Atlanta, USA
Info: <http://annualmeeting.aaaai.org/>

ESC - ICNC 2017, Nuclear Cardiology

07/05/17-09/05/17, Vienna, Austria
Info: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses>

9th International DIP symposium on diabetes, hypertension, metabolic syndrome and pregnancy 2017

08/03/17-12/03/17, Barcelona, Spain
Info: www.contecm.com

Immuno-Metabolic Mechanisms of Atherosclerosis: novel critical mediators and therapeutic targets

11/03/17-14/03/17, Cancun, Mexico
Info: <https://www.fusion-conferences.com/conference54.php>

American College of Cardiology - 66th Annual Scientific Meeting

17/03/17-19/03/17, Washington, USA
Info: <https://accscientificsession.acc.org/>

Asthma & COPD 2017

29/03/17-30/03/17, London, UK
Info: <http://www.smi-online.co.uk/>

Avril

28th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function and the 13th International Conference on Quantification of Brain Function with PET

01/04/17-04/04/17, Berlin, Germany
Info: <http://www.brain2017.net/>

NOUVEAU

SPIOLTO® RESPIMAT®

SPIOLTO®	Prix public
30 doses	55.28€
90 doses	147.24€



La puissance de:
SPIRIVA® RESPIMAT®
(tiotropium) que vous connaissez

Renforcée par:
Olodaterol



Une avancée dans la prise en charge de la BPCO construite sur une base solide

SPIOLTO® RESPIMAT® Une nouvelle expérience qui commence



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiolto Respimat 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/inhalation, solution à inhaler COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE La dose délivrée est de 2,5 microgrammes de tiotropium (sous forme de bromure monohydraté) et 2,5 microgrammes d'olodaterol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée. La dose délivrée est la quantité disponible pour le patient après le passage à travers l'embout buccal. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler limpide et incolore. Indications thérapeutiques Spiolto Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Posologie et mode d'administration Posologie. Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat. Une dose médicamenteuse correspond à 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat. **Adultes** La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodaterol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la posologie recommandée. **Sujets âgés** Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance hépatique et insuffisance rénale** Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodaterol qui est métabolisé majoritairement par le foie. **Insuffisance hépatique** En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Les concentrations plasmatiques de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale ; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), Spiolto Respimat ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. Spiolto Respimat contient de l'olodaterol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiolto Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans). Mode d'administration Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur. Mode d'emploi: voir le «Résumé des Caractéristiques du Produit». Contre-indications Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Antécédent d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium. Effets indésirables **Résumé du profil de sécurité** Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés β_2 -adrénergiques de l'olodaterol, les substances de Spiolto Respimat. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodaterol 5 microgrammes (1 302 patients), regroupés à partir de 5 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlés contre comparateur actif ou placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines. Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec Spiolto Respimat sont présentés ci-dessous par classe de système organe. Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus. La fréquence est définie selon la classification conventionnelle: **Très fréquent** ($\geq 1/10$); **fréquent** ($\geq 1/100$ à < 1/10); **peu fréquent** ($\geq 1/1000$ à < 1/100); **rare** ($\geq 1/10000$ à < 1/1000); **très rare** (< 1/10000); **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes / Effet indésirable / Fréquence - Infections et infestations:** Rhinopharyngite: Rare / **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Déshydratation: Fréquence indéterminée / **Affections du système nerveux:** Sensations de vertige: Peu fréquent - Insomnie: Peu fréquent - Céphalées: Peu fréquent / **Affections oculaires:** Vision trouble: Rare - Glaucome: Fréquence indéterminée - Augmentation de la pression intraoculaire: Fréquence indéterminée / **Affections cardiaques:** Fibrillation auriculaire: Peu fréquent - Palpitations: Peu fréquent - Tachycardie: Peu fréquent - Tachycardie supraventriculaire: Rare / **Affections vasculaires:** Hypertension: Peu fréquent / **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Toux: Peu fréquent - Dysphonie: Rare - Epistaxis: Rare - Laryngite: Rare - Pharyngite: Rare - Bronchospasme: Fréquence indéterminée - Sinusite: Fréquence indéterminée / **Affections gastro-intestinales:** Sécheresse buccale: Fréquent - Constipation: Peu fréquent - Gingivite: Rare - Nausées: Rare - Candidose oropharyngée: Rare - Occlusion intestinale iléus paralytique: Fréquence indéterminée - Caries dentaires: Fréquence indéterminée - Dysphagie: Fréquence indéterminée - Reflux gastro-œsophagien: Fréquence indéterminée - Glossite: Fréquence indéterminée - Stomatite: Fréquence indéterminée / **Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Affections du système immunitaire:** Angio-œdème (œdème de Quincke): Rare - Urticaire: Rare - Hypersensibilité: Rare - Prurit: Rare - Réaction anaphylactique: Fréquence indéterminée - Eruption cutanée: Fréquence indéterminée - Sécheresse cutanée: Fréquence indéterminée - Infection cutanée/ulcération cutanée: Fréquence indéterminée / **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Douleurs dorsales: Rare - Arthralgie: Rare - Gonflement articulaire: Fréquence indéterminée / **Affections du rein et des voies urinaires:** Rétention urinaire: Rare - Dysurie: Rare - Infection urinaire: Fréquence indéterminée ¹ Effet indésirable rapporté avec Spiolto Respimat mais pas avec les substances prises séparément. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques et β_2 -adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodaterol. **Profil d'effets indésirables des anticholinergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,7% des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7% et 1% de patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodaterol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 1029 (0,1%) traités par Spiolto Respimat. Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Profil d'effets indésirables des agonistes β_2 -adrénergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, les effets indésirables liés aux effets β_2 -adrénergiques les plus fréquemment observés étaient les palpitations, une tachycardie et une hypertension. Olodaterol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β_2 -adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β_2 -adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **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 Site internet: www.afmps.be E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments / Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE475093 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 03/2016 Représentant local Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiriva Respimat 2,5 microgrammes, solution à inhaler COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE La quantité de tiotropium délivrée par bouffée est de 2,5 microgrammes (deux bouffées correspondant à une dose médicamenteuse) et est équivalente à 3,124 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté. La dose délivrée est celle disponible pour le patient après passage à travers de l'embout buccal du dispositif. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler limpide et incolore. Indications thérapeutiques BPCO Le tiotropium est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Asthme** Spiriva Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) (≥ 800 μ g de budesonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères. Posologie et mode d'administration **Posologie** Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation Respimat. Deux bouffées délivrées par l'inhalateur Respimat constituent une dose médicamenteuse. La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium administrée à l'aide de l'inhalateur Respimat, soit deux bouffées une fois par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la dose recommandée. Dans le traitement de l'asthme, le bénéfice complet n'apparaîtra qu'après l'administration de plusieurs doses du médicament. **Populations particulières** **Sujets âgés:** le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance rénale:** en cas d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** en cas d'insuffisance hépatique, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. **Population pédiatrique** BPCO Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. **Mucoviscidose** La sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat n'ont pas été établies. **Asthme** L'efficacité et la sécurité de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. **Mode d'administration** Pour garantir une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient. Instructions destinées aux patients pour l'utilisation et la manipulation: voir le «Résumé des Caractéristiques du Produit». Contre-indications Spiriva Respimat est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium ou à l'un des excipients. Effets indésirables **Résumé du profil de sécurité** Un grand nombre des effets indésirables cités peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans le groupe traité par le tiotropium (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), regroupés à partir des données de 7 études cliniques dans la BPCO (3282 patients) et 6 études cliniques dans l'asthme (1256 patients), contrôlées contre placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre 4 semaines et 1 an. La fréquence est définie selon les modalités conventionnelles: **Très fréquent** ($\geq 1/10$), **fréquent** ($\geq 1/100$ à < 1/10), **peu fréquent** ($\geq 1/1000$ à < 1/100), **rare** ($\geq 1/10000$ à < 1/1000), **très rare** (< 1/10000), **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes / Terme MedDRA recommandé / Fréquence dans la BPCO / Fréquence dans l'asthme - Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Déshydratation: Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée - **Affections du système nerveux:** **Étourdissements:** Peu fréquent / Peu fréquent - Céphalées: Peu fréquent / Peu fréquent - Insomnies: Rare / Peu fréquent / **Affections oculaires:** **Glaucome:** Rare / Fréquence indéterminée - **Augmentation de la pression intraoculaire:** Rare / Fréquence indéterminée - **Vision trouble:** Rare / Fréquence indéterminée / **Affections cardiaques:** **Fibrillation auriculaire:** Rare / Fréquence indéterminée - **Palpitations:** Rare / Peu fréquent - **Tachycardie supraventriculaire:** Rare / Fréquence indéterminée - **Tachycardie:** Rare / Fréquence indéterminée / **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** **Toux:** Peu fréquent / Peu fréquent - **Pharyngite:** Peu fréquent / Peu fréquent - **Dysphonie:** Peu fréquent / Peu fréquent - **Epistaxis:** Rare / Fréquence indéterminée - **Bronchospasme:** Rare / Peu fréquent - **Laryngite:** Rare / Fréquence indéterminée - **Sinusite:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée / **Affections gastro-intestinales:** **Sécheresse buccale:** Fréquent / Fréquent - **Constipation:** Peu fréquent / Rare - **Candidose oropharyngée:** Peu fréquent / Peu fréquent - **Dysphagie:** Rare / Fréquence indéterminée - **Reflux gastro-œsophagien:** Rare / Fréquence indéterminée - **Caries dentaires:** Rare / Fréquence indéterminée - **Gingivite:** Rare / Rare - **Glossite:** Rare / Fréquence indéterminée - **Stomatite:** Fréquence indéterminée / Rare - **Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique et rétention urinaire:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée - **Nausées:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée - **Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire:** **Eruption cutanée:** Peu fréquent / Rare - **Prurit:** Peu fréquent / Rare - **Œdème de Quincke:** Rare / Rare - **Urticaire:** Rare / Rare - **Infection cutanée/ulcération cutanée:** Rare / Fréquence indéterminée - **Peu sèche:** Rare / Fréquence indéterminée - **Hypersensibilité (y compris réactions immédiates):** Fréquence indéterminée / Rare - **Réaction anaphylactique:** Fréquence indéterminée / Fréquence indéterminée / **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif:** **Gonflement articulaire:** **Fréquence indéterminée** / Fréquence indéterminée / **Affections du rein et des voies urinaires:** **Rétention urinaire:** Peu fréquent / Fréquence indéterminée - **Dysurie:** Peu fréquent / Fréquence indéterminée - **Infection du tractus urinaire:** Rare / Fréquence indéterminée **Description d'effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés menés dans la BPCO, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les effets indésirables de type anticholinergique tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 2,9% des patients. Dans l'asthme la fréquence de la sécheresse buccale a été de 1,2%. Dans 7 essais cliniques menés dans la BPCO, la sécheresse buccale a été à l'origine de 3 arrêts de traitement parmi les 3282 patients traités par le tiotropium (soit 0,1% des patients traités). Aucune interruption du traitement due à une sécheresse buccale n'a été rapportée dans les 6 essais cliniques menés dans l'asthme (1256 patients). Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent: glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **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 / Site internet: www.afmps.be / E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments / Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE316495 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 03/2016 Représentant local Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles





Xarelto[®]

rivaroxaban