



## 5. Système hormonal

- 5.1. Diabète
- 5.2. Obésité
- 5.3. Pathologie de la thyroïde
- 5.4. Hormones sexuelles
- 5.5. Corticostéroïdes
- 5.6. Hormones hypophysaires et hypothalamiques
- 5.7. Médicaments divers du système hormonal

### 5.1. Diabète

Ce chapitre reprend les médicaments suivants:

- les insulines
- la metformine
- les sulfamidés hypoglycémiant
- les glinides
- les glitazones
- les analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)
- les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)
- les gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)
- les doubles analogues GIP/GLP-1
- les associations.

Le glucagon et d'autres mesures utilisées dans la prise en charge de l'hypoglycémie sont repris en 20.1.1.6.

#### Positionnement

- Un bon contrôle glycémique ne suffit pas à lui seul à enrayer les complications du diabète. Une prise en charge multifactorielle visant à corriger d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension, tabagisme, hypercholestérolémie, obésité et sédentarité) et à détecter et traiter rapidement les complications est au moins aussi importante.<sup>1,2</sup>
- L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) est exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale ou en mmol/mol.
- Diabète de type 1
  - Dans le diabète de type 1, la production d'insuline est effondrée, et une insulinothérapie intensive s'impose immédiatement, que ce soit par des injections multiples, ou une perfusion sous-cutanée continue au moyen d'une pompe à insuline.<sup>2</sup>
  - Un contrôle rigoureux de la glycémie par l'insuline dans le diabète de type 1 diminue le risque de complications microvasculaires (p.ex. rétinopathie) et macrovasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) à long terme (étude DCCT<sup>3</sup> et étude EDIC<sup>4</sup>). La surveillance continue de la glycémie (*continuous glucose monitoring*) est de plus en plus utilisée.<sup>5,2</sup>
- Diabète de type 2
  - Voir *Folia de mai 2019*.
  - Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente (plus de 90% des patients diabétiques) et il touche une population croissante, en ce compris également de plus en plus d'adolescents, en lien avec l'augmentation constante de la prévalence de l'obésité. Il associe le plus souvent une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas et une résistance accrue à l'insuline. Le traitement hypoglycémiant doit être adapté au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Lorsque le diagnostic est posé précocement, l'étape initiale consiste à adapter le style de vie (modification des



habitudes alimentaires, perte de poids et activité physique régulière).<sup>1</sup> Une perte de poids, même limitée (5 à 10%) et l'activité physique améliorent le contrôle glycémique.<sup>6</sup> L'adaptation du style de vie garde toute son importance, tout au long de l'évolution de la maladie.<sup>1</sup>

- Un taux d'HbA1c d'environ 7% (53 mmol/mol) est généralement recommandé comme valeur cible. Cette cible glycémique est adaptée aux caractéristiques du patient. Chez les personnes âgées, les personnes vulnérables, les patients avec un diabète de longue durée (> 10 ans) et les patients présentant d'importantes complications du diabète, on visera un contrôle glycémique moins strict (HbA1c de 7,5 à 8%, c.-à-d. 58 à 64 mmol/mol).<sup>7</sup> Chez les patients jeunes et ceux chez qui le diabète a récemment été diagnostiqué et ne présentant pas de comorbidité, le contrôle glycémique sera strict (HbA1c < 6,5%), étant donné le bénéfice sur la survenue de complications microvasculaires, mais en tenant compte du risque d'hypoglycémie.<sup>7</sup>
- Un contrôle strict de la glycémie diminue le risque de certaines complications microvasculaires (principalement la rétinopathie et la néphropathie).<sup>8,9</sup>
- L'effet d'un contrôle strict de la glycémie sur les complications macrovasculaires (p.ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) est moins clair.
  - Ces complications macrovasculaires sont de loin la cause principale de mortalité chez les diabétiques<sup>1</sup> et exigent une prise en charge globale axée non seulement sur le contrôle glycémique mais également sur l'hygiène de vie (entre autres l'arrêt du tabagisme), le contrôle de la tension artérielle et de la lipidémie.<sup>6</sup> Les statines peuvent entraîner un déséquilibre du contrôle glycémique, et, rarement, être à la base d'un diabète. Néanmoins, les avantages des statines l'emportent sur ces perturbations, en prévention secondaire mais également en prévention primaire chez les patients dont le risque cardiovasculaire individuel est le plus élevé.<sup>6</sup>
  - Un bénéfice sur des critères d'évaluation macrovasculaires a été montré avec certains antidiabétiques: avec la metformine et, chez des patients avec macroangiopathie existante ou à très haut risque cardio-vasculaire, avec certaines gliflozines et analogues du GLP-1 [voir *Folia de mai 2019 et Folia de décembre 2019*]. Pour les autres antidiabétiques, il n'y a pas de preuves d'un bénéfice à long terme sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.
- Lorsque le contrôle glycémique est insuffisant avec l'adaptation du style de vie, un traitement médicamenteux est instauré.<sup>1</sup> La metformine reste un bon choix dans la plupart des guides de pratique, pour le maintien du contrôle glycémique chez les patients (avec ou sans obésité) qui ne sont pas à haut risque cardiovasculaire et/ou rénal.<sup>6</sup> La metformine a un effet favorable démontré sur les complications microvasculaires et, chez les patients avec obésité, sur les complications macrovasculaires. Elle n'entraîne pas de prise de poids, n'est pas associée à un risque significatif d'hypoglycémie et est peu coûteuse.<sup>1,6</sup>
- Chez des patients à risque cardiovasculaire très élevé, ou présentant une insuffisance cardiaque ou une néphropathie, des gliflozines (ou éventuellement des analogues du GLP1) sont proposés dans plusieurs guides de pratique récents, dès le début de la prise en charge, dans un but de prévention de certaines complications du diabète (voir aussi 5.1.7. et 5.1.9.).<sup>10</sup> Ces options ne sont pas basées sur des études comparatives directes avec la metformine. Les gliflozines et les analogues du GLP1 ne sont actuellement pas remboursés en tant que traitement initial du diabète de type 2 (situation au 1/03/2024).
- En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, un glinide, une gliptine (syn. inhibiteur de la DPP-4), une gliflozine (syn. inhibiteur de la SGLT2), un analogue du GLP-1 ou éventuellement la pioglitazone sont des alternatives. Certaines molécules citées ici font l'objet de critères de remboursement précis (situation au 1/03/2024).
- En cas de contrôle glycémique insuffisant avec la metformine en monothérapie, il convient d'associer deux antidiabétiques.<sup>1</sup> Le choix se fera en tenant compte du profil du patient (où la fonction rénale et l'existence ou non d'antécédents cardio-vasculaires sont des éléments importants), des effets indésirables (surtout prise de poids et risque hypoglycémique) et des contre-indications propres à chaque antidiabétique, mais aussi du coût et des critères de remboursement <sup>6</sup> (voir aussi 5.1.3., 5.1.5.,



5.1.7, 5.1.6. et 5.1.9).

- Lorsque le contrôle glycémique reste insuffisant sous bithérapie, un troisième antidiabétique est ajouté.<sup>1</sup>
- Chez certains patients diabétiques de type 2, lorsque le traitement oral s'avère insuffisant ou contre-indiqué, un traitement par injections, soit d'insuline, soit d'un analogue du GLP-1, devra être instauré. La metformine doit être maintenue le plus longtemps possible dans le traitement.<sup>6 10</sup> Les analogues du GLP-1, contrairement à l'insuline, entraînent une perte de poids et n'induisent que peu de risque d'hypoglycémie.<sup>6</sup> Dans le diabète de type 2, les analogues du GLP-1 sont actuellement remboursés uniquement en présence d'une obésité (BMI  $\geq$  30; situation au 1/03/2024).
- Les données comparatives directes évaluant ces différentes options et étapes de traitement sur des critères cliniquement pertinents ne permettent pas de déterminer une association à privilégier après la metformine en monothérapie (voir *Folia de février 2023*).
- Chez certains patients diabétiques de type 2 avec un BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, une chirurgie bariatrique peut être envisagée.<sup>1</sup> Une intervention de ce type peut entraîner une rémission (temporaire) du diabète, une réduction du risque cardio-vasculaire et une amélioration de la qualité de vie. La chirurgie bariatrique comporte toutefois des risques à long terme (syndrome de dumping, déficience en vitamines et minéraux, anémie, ostéoporose,...). Un suivi à vie est donc nécessaire.<sup>1</sup>
- Insuffisance rénale chronique:
  - un contrôle glycémique strict<sup>11</sup> a un effet favorable sur l'apparition et la progression de la néphropathie diabétique
  - chez des patients diabétiques, un bon contrôle tensionnel<sup>12</sup> semble exercer un effet favorable sur l'apparition d'une albuminurie (indépendamment du choix du traitement anti-hypertenseur<sup>13</sup>)
  - les IECA et les sartans ont montré un ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique dès le stade de micro-albuminurie ( $\geq$ 30mg/g) indépendamment de la présence d'une hypertension (voir 1.7.1. et 1.7.2.)<sup>11 14</sup>
  - la finirénone a montré un ralentissement de la progression de la néphropathie associée au diabète de type 2 (voir *Folia de mars 2023* et 1.4.2.)
  - la dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète de type 2 (voir *Folia de décembre 2022, Folia de septembre 2023* et 5.1.9).
- Insuffisance cardiaque chronique: la dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un bénéfice en traitement adjuvant dans l'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques (et non diabétiques également) voir 5.1.9. et 1.3..
- En ce qui concerne l'usage des antidiabétiques en période de Ramadan, voir *Folia de janvier 2025*. Les risques d'hypoglycémie (en particulier avec l'insuline et les sulfamidés hypoglycémiant) et de déshydratation (avec les gliflozines) sont les principales préoccupations.
- En dehors du diabète de type 1 et de type 2, d'autres formes de diabète sont décrites, qui demandent une approche spécialisée: diabète gestationnel et, plus rarement, MODY (maturity-onset diabete of the young)<sup>15</sup> ou diabètes secondaires.<sup>1</sup>
- Dans le cadre de la prise en charge du diabète, il existe un "Trajet de démarrage diabète" qui a pour but d'encadrer les patients diabétiques de type 2 à un stade débutant de la maladie. Ce service, initié par le médecin, lui permet d'orienter les patients vers différents prestataires habilités à dispenser l'éducation au diabète. Ainsi, le pharmacien pourra dispenser aux patients des séances d'éducation au diabète [voir *Folia de septembre 2024*].

## Grossesse et allaitement

- En ce qui concerne la grossesse et le diabète, voir *Folia de décembre 2020* et *Folia d'octobre 2024*.
- Diabète existant avant la grossesse
  - Une glycémie mal contrôlée au moment de la conception et dans les premières semaines de la grossesse comporte un risque accru de malformations congénitales. Un mauvais contrôle glycémique



plus tard dans la grossesse, est associé à un risque accru de macrosomie et de complications pendant l'accouchement et pendant la période périnatale. Une mise au point préalable par un diabétologue s'avère nécessaire. Il est important de ne débuter une grossesse qu'après plusieurs mois d'excellent contrôle glycémique (HbA1c < 6,5%).

- **Les femmes diabétiques de type 2 doivent passer à l'insuline avant la conception, étant donné que les autres antidiabétiques sont déconseillés**, bien que, pour la metformine il existe des données rassurantes.
- Pendant le premier trimestre de la grossesse, le besoin d'insuline diminue généralement et augmente ensuite à nouveau durant les deuxième et troisième trimestres.
- Un diabète gestationnel apparaît généralement durant la deuxième moitié de la grossesse. Chez la plupart de ces patientes, des mesures hygiéno-diététiques sont suffisantes; chez une minorité d'entre elles, il sera nécessaire de recourir à un médicament. L'insuline reste le médicament le mieux évalué pendant la grossesse. Certaines recommandations proposent de donner de la metformine en première intention<sup>16</sup>. Néanmoins, l'incertitude à propos de l'impact à long terme de la metformine sur le développement des enfants exposés in utero justifie encore la prudence [voir *Folia de décembre 2020*].<sup>17</sup>
- La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en période d'allaitement. Pour le glibenclamide (indisponible depuis septembre 2024) il existe quelques données rassurantes; pour les autres antidiabétiques, on ne dispose pas de données concernant l'allaitement.
  
- Chez les patients âgés, comme chez les personnes plus jeunes, la prise en charge du diabète ne se limite pas au contrôle de la glycémie mais inclut aussi la gestion du risque de complications. Les objectifs glycémiques et le choix des traitements sont adaptés à chaque patient (voir rubrique "Positionnement").
- Le diabète est associé à certains syndromes gériatriques (déclin fonctionnel, chutes, dépression), et la complexité clinique augmente avec l'âge ce qui justifie des cibles glycémiques moins strictes (voir cadre conceptuel dans le *Folia d'août 2020*). Le bénéfice net du traitement (avantage moins inconvénients) diminue avec l'âge et est influencé par les contraintes ressenties par le patient, ce qui souligne l'importance d'inclure ce dernier dans le processus décisionnel ("shared decision making").<sup>18 19</sup> La désintensification thérapeutique ("deprescribing") peut s'envisager chez certains patients.<sup>19</sup>
- Le risque d'hypoglycémie sévères augmente avec l'âge. Les troubles cognitifs constituent un risque accru d'hypoglycémies sévères. Les conséquences d'une hypoglycémie sévère (telles que chutes, troubles cognitifs, ...) sont plus importantes également chez les patients âgés.<sup>19</sup>
- Une hyperglycémie marquée est également associée à des risques pour la santé du patient âgé (dont déshydratation, troubles électrolytiques, infections urinaires et chutes à court terme ainsi que troubles cognitifs).<sup>19</sup>
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

## Interactions

- En cas d'association de plusieurs antidiabétiques: risque augmenté d'hypoglycémie.
- En cas d'association aux  $\beta$ -bloquants : risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie.
- En cas d'association à des corticostéroïdes: tenir compte de l'effet hyperglycémiant des corticostéroïdes.
- En cas d'association à un traitement antiviral dans l'hépatite C (voir 11.4.5): tenir compte d'un risque d'hypoglycémie.

### 5.1.1. Insuline

Les préparations d'insuline actuellement disponibles sont produites par la technologie recombinante (insuline



biosynthétique). Il s'agit des insulines humaines ou d'analogues insuliniques dont la structure est modifiée, notamment pour influencer la cinétique.

## Positionnement

- Voir 5.1.
- Dans le diabète de type 1, les analogues insuliniques n'apportent pas de bénéfice cliniquement pertinent sur le contrôle glycémique mais provoqueraient moins d'hypoglycémies que les insulines humaines. Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si les analogues insuliniques entraînent un pronostic à long terme plus favorable.
- Dans le diabète de type 2, les analogues insuliniques à longue durée d'action pourraient présenter un avantage pratique sur les insulines humaines, mais pour un coût beaucoup plus élevé (voir *Folia de juillet 2019*).
- Le choix de la préparation, la dose et la fréquence des injections sont déterminés individuellement et dépendent de facteurs tels que les caractéristiques du patient, le type de diabète, le risque d'hypoglycémie, le poids corporel, le régime alimentaire (horaire des repas, charge glucidique), l'activité physique, la prise de certains médicaments, la présence d'autres affections, une grossesse ou, parfois, la dépendance d'un tiers pour les injections (si le patient ne fait pas d'auto-injections).<sup>6,20</sup>
- L'insulinothérapie doit être guidée autant que possible par un autocontrôle de la glycémie et accompagnée d'une éducation intensive sur le diabète.<sup>6</sup>
- Les préparations sont classées en fonction de la vitesse avec laquelle l'effet apparaît et de leur durée d'action. La durée d'action est également influencée par la fonction rénale, les modalités d'injection et la présence ou non de lipodystrophie.

## Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 1.
- Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques, de façon temporaire (déséquilibre aigu du diabète en cas de chirurgie, traumatisme, infection grave, ...) ou permanente.
- Diabète existant avant la grossesse et diabète gestationnel.
- Toute autre forme de diabète où la sécrétion d'insuline diminue.

## Effets indésirables

- Hypoglycémie.
- Prise de poids parfois importante.
- Lipodystrophie au site d'injection, surtout si la technique d'injection est inadéquate.
- Formation d'anticorps: la signification clinique n'est pas claire.
- Hypokaliémie lorsqu'une acidocétose ou un coma hyperosmolaire est corrigé par l'administration d'insuline.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité, allant parfois jusqu'au choc anaphylactique.

## Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- Il n'y a pas de données évaluant l'insuline sur des critères forts chez la personne âgée.
- Le risque d'hypoglycémies sévères augmente avec l'âge et leurs conséquences (e.a. sur la cognition) sont également plus importantes chez les patients âgés.<sup>19</sup>
- La prudence est de mise et la dose d'insuline doit être adaptée dès la présence d'une insuffisance rénale modérée, situation plus fréquente chez le patient âgé.
- Chez les patients diabétiques âgés qui prennent de l'insuline, le risque d'hypoglycémie est parfois lié à la



complexité des régimes d'insulinothérapie. Selon les recommandations de l'ADA, l'introduction d'un traitement insulinique chez les personnes âgées doit tenir compte des capacités fonctionnelles (vision, coordination, compréhension) et privilégier un schéma simplifié, avec une administration le matin de préférence.<sup>21</sup>

- L'arrivée sur le marché de nouvelles concentrations d'analogues insuliniques peut accroître la confusion, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables.<sup>22</sup>
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (voir 5.1. rubrique "Patients âgés"). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, l'insuline est parfois envisagée.

## Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie en cas d'association avec des  $\beta$ -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque avec la pioglitazone en cas d'association avec l'insuline.
- Possibilité d'un risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA.

## Précautions particulières

- Les hypoglycémies doivent être évitées dans la mesure du possible, entre autres par une information appropriée du patient, par des (auto-)contrôles des valeurs de glucose et par une adaptation de la dose d'insuline en fonction des repas, de l'activité physique et du degré d'autonomie du patient.
- En cas d'insuffisance rénale, la clairance de l'insuline est perturbée, ce qui contribue à augmenter le risque d'hypoglycémie. Il peut être nécessaire de réduire la dose d'insuline pour éviter l'hypoglycémie.
- Les suspensions d'apparence trouble (insulines à durée d'action intermédiaire) doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois [voir *Folia de juillet 2019*]. Le non-respect de cette étape d'homogénéisation pourrait être source d'hypoglycémies.
- Une technique d'injection correcte et la rotation des sites d'injection sont importants. La lipodystrophie entraîne moins de douleur à l'injection mais également une mauvaise absorption de l'insuline, résultant en un moins bon contrôle glycémique.

### 5.1.1.1. Analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide

Ces analogues insuliniques se caractérisent par un effet très rapide (après 10 minutes) et une courte durée d'action (2 à 5 heures).

## Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée (en injections ou au moyen d'une pompe à insuline), ou parfois par voie intraveineuse (p.ex. dans le traitement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire).
- Ces préparations sont administrées de préférence un quart d'heure avant le repas, ou parfois juste avant, pendant ou en fin de repas (voir RCP). Lorsque la prise de nourriture est imprévisible ou en cas de gastroparésie, il peut être indiqué de ne les injecter qu'en fin de repas.
- La prudence s'impose en présence d'une gastroparésie étant donné le risque accru d'hypoglycémie dû au retard de l'absorption alimentaire combinée à une action rapide de l'insuline.
- L'insuline lispro deux fois plus concentrée (200 U/ml) est destinée aux patients ayant besoin de doses élevées d'insuline. Son utilisation doit être clairement expliquée au patient et/ou à l'infirmier, compte tenu du risque de surdosage accidentel.



### 5.1.1.2. Insulines à durée d'action rapide

Ce sont des insulines humaines produites par la technologie recombinante. Elles se présentent sous forme de solutions limpides d'insuline cristalline.

#### Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée ou parfois par voie intraveineuse (p.ex. dans le traitement d'une acidocétose ou d'un coma hyperosmolaire).
- Ces préparations sont administrées de 30 minutes jusqu'à quelques minutes avant le repas (voir RCP).
- En cas d'injection sous-cutanée, l'effet hypoglycémiant commence après 20 à 30 minutes, est maximal après 1 à 4 heures et persiste environ 6 à 8 heures.

### 5.1.1.3. Insulines à durée d'action intermédiaire

Ce sont des insulines humaines produites par la technologie recombinante dont la longue durée d'action est obtenue par fixation à la protamine.

#### Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.
- L'action hypoglycémiant de ces insulines commence 1 à 2 heures après l'injection sous-cutanée et persiste 10 à 20 heures. Une insuline à action rapide peut y être associée.
- Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.

### 5.1.1.4. Analogues insuliniques à longue durée d'action

La durée d'action de l'insuline détémir est prolongée par une forte liaison à l'albumine, celle de l'insuline glargine par la formation de micro-précipités sous-cutanés, et celle de l'insuline dégludec par la formation de multi-hexamères dans le tissu sous-cutané et par liaison à l'albumine.

#### Administration et posologie

- Ces préparations ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée.
- Pour l'insuline détémir, la durée d'action varie en fonction de la dose. Elle est injectée 1 à 2 fois par jour selon les circonstances.
- Pour l'insuline glargine, la durée d'action est plus longue, si bien qu'une seule injection par jour est recommandée.
- L'insuline dégludec a la durée d'action la plus longue (> 42 heures). Elle s'administre 1 fois par jour.
- Ces analogues insuliniques donnent un peu moins d'hypoglycémies dans le diabète de type 2, en comparaison aux insulines à durée d'action intermédiaire (voir *Folia de mars 2022*).
- L'insuline glargine trois fois plus concentrée (300 U/ml) est destinée aux patients ayant besoin de doses élevées d'insuline. Son utilisation doit être clairement expliquée au patient et/ou à l'infirmier, compte tenu du risque de surdosage accidentel.

### 5.1.1.5. Associations

#### Administration et posologie

- Ces préparations sont administrées par voie sous-cutanée. Elles ne peuvent pas être administrées par voie intraveineuse.
  - Associations d'insulines humaines: à injecter 20 à 30 minutes avant le repas. L'effet hypoglycémiant débute 20 à 30 minutes après l'injection sous-cutanée, et persiste 10 à 16 heures.
  - Associations avec un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide: à injecter peu de temps avant



le repas (jusqu'à 15 minutes). L'effet hypoglycémiant débute environ 15 minutes après l'injection, et persiste 10 à 18 heures.

- Deux (voire trois) injections par jour sont généralement nécessaires, mais chez certains patients présentant un diabète de type 2, une seule injection sous-cutanée par jour est suffisante.
- Les suspensions d'apparence trouble doivent être bien homogénéisées, non pas en agitant mais bien en remuant le flacon ou le stylo lentement du haut vers le bas au moins une dizaine de fois.

#### **5.1.1.5.1. Associations d'insulines humaines**

Ces mélanges contiennent une insuline humaine à durée d'action rapide et une insuline fixée à la protamine.

#### **5.1.1.5.2. Associations avec un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide**

Ces mélanges contiennent un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide et le même analogue fixé à la protamine pour en prolonger la durée d'action.

### **5.1.2. Metformine**

La metformine augmente la sensibilité périphérique à l'insuline et diminue la néoglucogenèse hépatique. Elle ne stimule pas la sécrétion insulinique endogène.

#### **Positionnement**

- Voir 5.1.
- La metformine représente, en complément des mesures hygiéno-diététiques, un bon choix pour le traitement du diabète de type 2, en raison de sa bonne efficacité sur le contrôle glycémique et un effet bénéfique sur les complications micro- et macrovasculaires.<sup>6</sup>
- La metformine ne provoque pas d'hypoglycémie, sauf en cas de restriction calorique importante ou de consommation excessive d'alcool. Contrairement à l'insuline, aux sulfamidés hypoglycémiantes et aux glitazones, la metformine n'entraîne pas de prise de poids.<sup>6</sup>
- La metformine est aussi utilisée dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques<sup>23</sup>, avec des résultats contradictoires sur la fertilité<sup>24</sup>, ainsi que dans l'insulinorésistance sans diabète, mais sans études cliniques probantes<sup>25</sup>; ces indications ne sont pas mentionnées dans le RCP.

#### **Indications (synthèse du RCP)**

- Diabète de type 2.

#### **Contre-indications**

- Acidocétose.
- Présence de facteurs de risque d'acidose lactique (voir la rubrique "Précautions particulières").
- Anesthésie générale et examen radiologique avec injection de produits de contraste iodé: délais à respecter (voir la rubrique "Précautions particulières").
- Insuffisance rénale sévère (eGFR<30ml/min), insuffisance hépatique (RCP).

#### **Effets indésirables**

- Troubles gastro-intestinaux: débiter par de faibles doses et prendre le médicament pendant le repas améliore la tolérance gastro-intestinale.
- Fréquent: déficience en vitamine B<sub>12</sub> avec possibilité d'anémie pernicieuse en cas de traitement prolongé.
- Rarement: hypoglycémie; acidose lactique, souvent fatale, surtout chez les personnes à risque (voir la rubrique "Précautions particulières").

#### **Grossesse et allaitement**

- Voir 5.1.





- Chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, la metformine peut être poursuivie mais pas au-delà du premier trimestre de la grossesse.
- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- Il n'y a pas de données évaluant la metformine sur des critères forts chez la personne âgée.
- La fonction rénale diminue naturellement avec l'âge et peut se dégrader davantage chez les personnes âgées dans certaines situations: lors de l'initiation d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, en début de traitement par AINS, ou encore en cas d'infection accompagnée de fièvre élevée ou de risque de déshydratation. Ces situations nécessitent une vigilance particulière en raison du risque accru d'acidose lactique.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

## Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'acidose lactique en cas d'association à des doses élevées d'alcool, des AINS ou des produits de contraste iodés (voir la rubrique "Précautions particulières").

## Précautions particulières

- **La metformine doit être interrompue 24 heures avant une intervention chirurgicale et avant un examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés, et jusqu'à 48 heures après.**
- Le plus grand risque d'acidose lactique survient chez les patients précaires (personnes âgées ou patients présentant une décompensation cardiaque ou une BPCO), en cas de diminution soudaine de la fonction rénale due à la déshydratation, en particulier si en association avec des AINS et/ou des IECA ou des sartans. Cela peut être prévenu en réduisant la dose ou en arrêtant temporairement la metformine en cas de déshydratation. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être informés d'arrêter immédiatement la metformine en cas de vomissements et de diarrhée.
- Autres situations augmentant le risque d'acidose lactique avec la metformine: doses élevées, insuffisance hépatique, consommation excessive d'alcool [voir Folia de décembre 2008 et Folia de février 2009].
- Il est recommandé de contrôler régulièrement (1 fois tous les 2 à 3 ans) le taux de vitamine B12 en cas d'utilisation prolongée de la metformine, certainement si le patient présente une anémie ou une neuropathie périphérique.

## Administration et posologie

- On débute par de faibles doses qui sont progressivement augmentées.
- La metformine est à prendre pendant ou après le repas.

### 5.1.3. Sulfamidés hypoglycémiants (sulfonylurées)

Les sulfamidés hypoglycémiants diminuent la glycémie en stimulant la sécrétion insulinaire endogène. Ils sont subdivisés en produits à plus longue durée d'action (glibenclamide, gliclazide à libération modifiée, glimépiride) et en produits à plus courte durée d'action (gliquidone). Le glibenclamide n'est plus commercialisé depuis septembre 2024. La gliquidone n'est plus commercialisée depuis février 2025.

## Positionnement

- Voir 5.1.
- Les sulfamidés hypoglycémiants sont une option thérapeutique en cas d'efficacité insuffisante de la metformine ou de contre-indication à celle-ci. Les préparations à courte durée d'action donnent un risque plus faible d'hypoglycémie.<sup>6</sup>



- Les sulfamidés hypoglycémisants diminuent les complications microvasculaires du diabète de type 2 mais pas les complications macrovasculaires.<sup>6</sup>

## Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

## Contre-indications

- Acidocétose.
- Allergie aux sulfamidés.
- Combinaison avec des glinides.
- Glibenclamide, gliclazide et glimépiride: insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout avec les produits à longue durée d'action et chez les personnes âgées (glibenclamide en particulier).
- Prise de poids modérée, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau et des muqueuses, avec allergie croisée avec les sulfamidés antibactériens, photosensibilisation.
- Rarement: ictère cholestatique, troubles hématologiques.

## Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- En raison du manque de données, l'usage des sulfamidés hypoglycémisants est déconseillé durant la grossesse et l'allaitement, à l'exception du glibenclamide, parfois proposé lorsque l'insuline et/ou la metformine ne sont pas souhaitables [voir Folia de décembre 2020].

- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- Il n'y a pas de données évaluant les sulfamidés hypoglycémisants sur des critères forts chez la personne âgée.
- Le risque d'hypoglycémies sévères augmente avec l'âge et leurs conséquences (e.a. sur la cognition) sont également plus importantes chez les patients âgés.<sup>19</sup>
- L'insuffisance rénale est plus fréquente chez le patient âgé. Avec les sulfamidés hypoglycémisants, la prudence est de mise en présence d'une insuffisance rénale modérée (risque accru d'hypoglycémie) et ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (voir 5.1. rubrique "Patients âgés"). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, les sulfamidés hypoglycémisants sont parfois envisagés.

## Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie en cas d'association aux  $\beta$ -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA, aux insulines et autres médicaments antidiabétiques, ainsi qu'en association aux sulfamidés antibactériens et aux fibrates.
- Glibenclamide: risque accru de toxicité hépatique en cas d'association avec le bosentan.
- Les sulfamidés hypoglycémisants sont des substrats du CYP2C9 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.); leur effet hypoglycémiant peut être renforcé par interaction avec d'autres substrats du CYP2C9 ou avec des inhibiteurs du CYP2C9.



## Précautions particulières

- Prudence en cas d'insuffisance rénale, surtout avec les produits à longue durée d'action, étant donné le risque d'hypoglycémie.
- Glibenclamide: risque d'anémie hémolytique en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (voir Intro.6.2.11.).

## Administration et posologie

- On débute par de faibles doses, surtout chez les personnes âgées, et on les augmente progressivement après une à deux semaines si le résultat est insuffisant.
- Les sulfamidés hypoglycémiant à courte durée d'action sont pris 20 à 30 minutes avant le repas afin d'améliorer la réponse précoce de l'insulinosécrétion et de limiter l'hyperglycémie postprandiale; les préparations à longue durée d'action peuvent être prises juste avant ou pendant le repas, habituellement le petit-déjeuner.

### 5.1.4. Glinides

Les glinides ont une structure différente de celle des sulfamidés hypoglycémiant mais leur mécanisme d'action, la stimulation de la sécrétion d'insuline, est comparable.

#### Positionnement

- Voir 5.1.
- L'effet du répaglinide apparaît plus rapidement par rapport à celui des sulfamidés hypoglycémiant et sa durée d'action est plus courte.
- Il n'y a pas de données quant à leur effet sur les complications à long terme du diabète.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

#### Contre-indications

- Acidocétose.
- Combinaison aux sulfamidés hypoglycémiant.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Hypoglycémie.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux.
- Réactions d'hypersensibilité cutanées.
- Rarement: élévation des enzymes hépatiques.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.
- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- La répaglinide n'a pas été étudiée chez la personne âgée de plus de 75 ans.
- Le risque d'hypoglycémies sévères augmente avec l'âge et leurs conséquences (e.a. sur la cognition) sont également plus importantes chez les patients âgés.<sup>19</sup>
- L'insuffisance rénale est plus fréquente chez le patient âgé. Les glinides ne demandent pas d'adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale, contrairement aux sulfamidés hypoglycémiant (voir 5.1.3).



rubrique "Patients âgés").

- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (voir 5.1. rubrique "Patients âgés"). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, les glinides sont parfois envisagés.

## Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs de l'hypoglycémie en cas d'association aux  $\beta$ -bloquants et après la prise d'alcool.
- Risque accru d'hypoglycémie en cas d'association aux IECA.
- Le répaglinide est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

### 5.1.5. Glitazones

Les glitazones (syn. thiazolidinediones) diminuent la résistance à l'insuline au niveau musculo-squelettique ainsi que la production hépatique de glucose.

## Positionnement

- Voir 5.1.
- La pioglitazone n'a qu'une place limitée en raison des effets indésirables possibles et de l'absence d'effet bénéfique sur les complications du diabète de type 2.<sup>6</sup>

## Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

## Contre-indications

- Insuffisance cardiaque ou antécédents.
- Cancer de la vessie ou antécédents, hématurie macroscopique non explorée.
- Insuffisance hépatique (RCP).

## Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout en association avec d'autres antidiabétiques.
- Prise de poids, troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges.
- Rétention hydrosodée, avec risque de déclencher ou d'aggraver une insuffisance cardiaque.
- Rarement: troubles de la fonction hépatique.
- Risque accru de fractures.
- Oedème maculaire.
- Risque légèrement accru de cancer vésical.

## Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.
  
- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- Il n'y a pas de données sur des critères forts avec la pioglitazone chez la personne âgée.
- Le risque d'insuffisance cardiaque et de fracture sont particulièrement préoccupants chez les personnes âgées, sans compter l'effet négatif sur le poids.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.



## Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en cas d'utilisation concomitante d'insuline ou d'AINS.
- La pioglitazone est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- Personnes âgées: compte tenu des risques liés à l'âge (en particulier le cancer de la vessie, les fractures et l'insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable.
- Chez les patients avec des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, la prudence est de rigueur: une instauration progressive du traitement, une adaptation lente de la dose et une surveillance étroite sont recommandées.
- La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante de pioglitazone et d'insuline ou d'AINS (risque accru d'insuffisance cardiaque).
- Il est recommandé de contrôler les enzymes hépatiques au début du traitement et à intervalles réguliers.

### 5.1.6. Gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)

Les gliptines sont des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), une enzyme responsable de l'inactivation des hormones incrétines *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Le GLP-1 et le GIP sont des hormones intestinales qui assurent le contrôle glycémique, en ralentissant la vidange gastrique, en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules  $\beta$  et en influençant la sécrétion du glucagon par les cellules  $\alpha$  du pancréas.

## Positionnement

- Voir 5.1.
- Les gliptines n'ont pas d'effet sur le poids corporel.<sup>26</sup> Les seules données disponibles à propos de leur effet sur des complications du diabète sont issues d'études d'innocuité cardio-vasculaire qui n'ont pas montré d'augmentation ni de diminution du risque cardio-vasculaire [voir Folia de décembre 2020].<sup>27 28 29</sup>
- Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, les gliptines font partie des options thérapeutiques pour les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important<sup>6</sup> (p.ex. les chauffeurs professionnels).

## Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.

## Contre-indications

- Acidocétose.

## Effets indésirables

- Hypoglycémie en association à un sulfamidé hypoglycémiant ou l'insuline.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges, douleurs articulaires [voir Folia de novembre 2015].
- Rare: pancréatite, obstruction intestinale, problèmes biliaires.
- Possible augmentation du risque d'insuffisance cardiaque [voir Folia de juillet 2020].
- Alogliptine et vildagliptine: aussi, rarement, troubles hépatiques.

## Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).



- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- Les études ayant évalué les gliptines sur des critères cliniques ont inclus des populations âgées de 65 ans et plus, mais l'expérience à grande échelle et à long terme reste encore limitée (voir aussi la rubrique "Positionnement").
- La prévalence de l'insuffisance cardiaque étant plus élevée chez les patients âgés, la prudence est d'autant plus importante (voir rubrique "Précautions particulières").
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

## Interactions

- Voir 5.1.
- En raison du risque accru d'hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- La vildagliptine (et probablement les autres gliptines également) augmente le risque d'angio-œdème en cas d'usage concomitant avec des IECA.
- La linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine sont des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La saxagliptine et la sitagliptine sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- Prudence en cas d'insuffisance cardiaque et antécédent de pancréatite.
- Contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.

### 5.1.7. Analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)

Le dulaglutide, l'exénatide (qui n'est plus commercialisé depuis décembre 2024), le liraglutide et le sémaglutide sont des analogues de l'hormone incrétine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); il s'agit d'une hormone intestinale qui assure le contrôle glycémique en ralentissant la vidange gastrique, en diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules  $\alpha$  du pancréas, et en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules  $\beta$ .

## Positionnement

- Voir 5.1.
- Les analogues du GLP-1 sont généralement utilisés en association à d'autres médicaments hypoglycémiants.<sup>6</sup> Contrairement à l'insuline, leur utilisation s'accompagne d'une diminution du poids corporel.<sup>6</sup>
- Certains analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide, sémaglutide injectable) ont un effet favorable sur le critère combiné mortalité cardiovasculaire, infarctus non mortel et AVC non mortel chez des patients avec des antécédents cardiovasculaires et dans une moindre mesure chez des patients sans antécédents cardiovasculaires [voir Folia de mai 2019 et Folia de décembre 2019].<sup>30</sup>
- Certaines directives positionnent les analogues du GLP-1 comme une solution de première intention lorsque l'on envisage un traitement injectable dans le diabète de type 2 [voir Folia de mai 2019].
- Certains analogues du GLP-1 à usage sous-cutané sont administrés une seule fois par semaine au lieu de chaque jour.
- Le sémaglutide est aussi disponible sous forme orale [voir Folia de juin 2021].
- Etant donné le risque limité d'hypoglycémie sévère, les analogues du GLP-1 font partie des options thérapeutiques pour les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important<sup>26</sup> (p.ex. les chauffeurs professionnels).
- Le liraglutide et le sémaglutide (à une dose plus élevée) ont également pour indication le contrôle du poids en cas d'obésité chez l'adulte ainsi que chez l'enfant à partir de 12 ans<sup>31</sup> [voir 5.2.].



## Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 en association à d'autres antidiabétiques. Le dulaglutide, le liraglutide et le sémaglutide peuvent également être utilisés en monothérapie lorsque la metformine n'est pas tolérée ou contre-indiquée.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.
- Liraglutide et sémaglutide par voie sous-cutanée (sous un autre nom commercial): aussi contrôle du poids chez l'adulte présentant une obésité, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique (voir 5.2).

## Contre-indications

- Acidocétose.

## Effets indésirables

- Réaction au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Hypoglycémie (rarement sévère).
- Troubles gastro-intestinaux: nausées et diarrhées (très fréquents); dyspepsie, vomissements et douleurs abdominales (fréquents); obstruction intestinale (rare).
- Pancréatite (rare).
- Lithiase biliaire, cholécystites (rare).
- Aspirations pulmonaires en cours d'anesthésie ou sédation profonde (conséquence du ralentissement de la vidange gastrique).
- Risque suicidaire: signal (non univoque) sans preuve d'une relation de cause à effet.
- Sémaglutide: aussi augmentation possible du risque de rétinopathie diabétique, en lien avec une diminution rapide de la glycémie (formes orale et injectable).
- Sémaglutide: aussi atteinte ischémique du nerf optique (NAION) avec perte rapide de vision (1/10 000 cas par année d'utilisation) (voir EMA PRAC juin 2025).

## Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- Les études ayant évalué les analogues du GLP-1 sur des critères cliniques ont inclus des populations âgées de 65 ans et plus, mais l'expérience à grande échelle et à long terme reste encore limitée (voir aussi la rubrique "Positionnement").
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (voir 5.1. rubrique "Patients âgés"). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, un analogue du GLP1 est parfois envisagé.

## Interactions

- Voir 5.1.
- Ralentissement de la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments.
- En raison du risque accru d'hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- Sémaglutide par voie orale: contient un excipient (salcaprozate de sodium) susceptible d'augmenter



l'absorption d'autres médicaments. Il est conseillé d'administrer le sémaglutide oral séparément des autres médicaments. Une augmentation de la concentration sérique de lévothyroxine a été constatée en cas de prise simultanée avec le sémaglutide oral.

### Précautions particulières

- Intervention chirurgicale programmée: vu l'effet de ralentissement de la vidange gastrique et du risque potentiel d'aspirations pulmonaires lors de l'anesthésie, il est prudent de suspendre l'administration le jour même pour les formes quotidiennes. Pour les formes hebdomadaires, les avis divergent quant à l'intérêt de stopper le jour même et jusqu'à une semaine avant. La reprise du traitement est conditionnée par une reprise correcte de l'alimentation.
- Chez certains patients diabétiques de type 2 particulièrement insulinoquérants, l'ajout d'un analogue du GLP1 permet de réduire progressivement l'insuline. Cela nécessite un bon suivi étant donné qu'une diminution trop rapide de la dose d'insuline est associée à un risque accru d'acidocétose dans le diabète de type 2.
- En raison de leurs effets indésirables gastro-intestinaux et en l'absence de données d'évaluation des analogues du GLP-1 chez des patients souffrant de gastroparésie diabétique ou autre affection gastro-intestinale sévère (telle que pancréatites), il est préférable de ne pas les utiliser dans ces situations.

### Administration et posologie

- Les analogues du GLP-1 injectables sont administrés à dose fixe par voie sous-cutanée. Les formes à courte durée d'action sont administrées 1 x par jour, les formes à longue durée d'action 1 x par semaine. Une dose initiale réduite est préconisée avec le sémaglutide et le liraglutide.
- Sémaglutide par voie orale: 7 mg à max 14 mg par jour, en un seul comprimé (il n'est pas recommandé de prendre 2 comprimés à 7 mg pour obtenir une dose de 14 mg, pour ne pas doubler la dose de l'excipient). Il doit être pris après une période de jeûne d'au moins 8 heures, avec maximum 120 ml (un demi-verre) d'eau. Il faut attendre au minimum 30 minutes avant de manger, boire ou prendre d'autres médicaments.

#### 5.1.8. Doubles analogues GIP/GLP-1

Le tirzépate est un « double agoniste » à la fois du GLP-1 et du polypeptide insulinoporteur dépendant du glucose (GIP: glucose-dependent insulinoceptor polypeptide). Il augmente la sécrétion d'insuline médiée par l'alimentation et la sensibilité à l'insuline. Il diminue également la sécrétion de glucagon, la prise alimentaire et retarde la vidange gastrique.

#### Positionnement

- Voir 5.1.
- Dans le diabète de type 2, le tirzépate occupe actuellement une position proche de celles des analogues du GLP-1 (voir 5.1.7).
- Il est efficace pour contrôler le diabète et le poids chez des diabétiques en excès pondéral (voir *Folia de septembre 2023*).
- Il est également efficace pour la perte de poids chez des personnes non diabétiques avec obésité ou surpoids avec des facteurs de comorbidité liés au poids (voir *Folia de novembre 2024*).
- L'effet sur le poids est plus marqué chez les patients non-diabétiques.
- Il n'y a pas de données disponibles actuellement à propos de l'efficacité sur les complications associées au diabète de type 2 ou à l'obésité.
- Le profil d'innocuité est similaire à celui des analogues du GLP-1, avec principalement des troubles gastro-intestinaux. Certains effets indésirables graves sont mentionnés, ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses. Le profil d'innocuité à plus long terme n'est pas connu.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2 chez l'adulte, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.





- Contrôle du poids chez l'adulte, en complément des mesures hygiéno-diététiques en présence d'obésité ou de surpoids avec comorbidité.
- Ce médicament est remboursé sous certaines conditions dans le traitement du diabète de type 2 (situation au 01/07/2025).

## Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux très fréquents.
- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline.
- Réaction au site d'injection, réactions d'hypersensibilité, diminution d'appétit, vertiges, hypotension, perte de cheveux, fatigue.
- Rarement: pancréatite, cholélithiase, insuffisances rénales aiguës, gastroparésie, rétinopathie diabétique, angioedème et réactions anaphylactiques.

## Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.
  
- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce que l'expérience avec ces molécules est actuellement encore très limitée.

## Interactions

- Voir 5.1.
- Le tirzépatide retarde la vidange gastrique et peut diminuer l'ampleur et la vitesse d'absorption des autres médicaments à administration orale, surtout au début du traitement ou lors d'augmentation de dose. Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.
- En raison du risque accru d'hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.

## Précautions particulières

- Les patients doivent être informés du risque et des symptômes de pancréatite, d'hypoglycémie et de déshydratation en cas de vomissements ou diarrhées dues au tirzépatide.
- La prudence est conseillée en cas de sédation profonde ou anesthésie générale (risque d'inhalation du contenu gastrique).
- Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir rubrique "Interactions").

### 5.1.9. Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)

Les gliflozines sont des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal. Leur effet hypoglycémiant repose sur une diminution de la réabsorption rénale du glucose provoquant ainsi une glucosurie. Le mécanisme qui explique leur effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque et rénale est encore insuffisamment connu.

## Positionnement

- Voir 5.1.
- Les gliflozines entraînent une légère diminution du poids corporel<sup>26</sup>, et sont associées à un faible risque d'hypoglycémie.<sup>6</sup>
- Chez les patients diabétiques de type 2 avec une macroangiopathie existante ou à haut risque cardiovasculaire, on a montré:
  - des résultats encourageants sur certaines complications cardio-vasculaires (ischémiques) du diabète



avec la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine; le bénéfice en valeur absolue est limité [voir *Folia de février 2017*, *Folia d'avril 2017*, et *Folia de mai 2019*].

- une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (voir *Folia de février 2021*).
- un effet néphroprotecteur en cas de néphropathie diabétique avec albuminurie sévère (stade A3) [voir *Folia d'octobre 2019* et *Folia de février 2021*].
- Des études montrent également un effet bénéfique de la dapagliflozine et l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique avec albuminurie sévère (stade A3), indépendamment de la présence d'un diabète. Ces indications sont incluses dans le RCP et un remboursement est prévu pour certaines d'entre elles, sous certaines conditions (situation au 1/03/2024) [voir 1.3., *Folia de février 2021* et *Folia de mai 2022*].

## Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques.
- Ces médicaments ne sont remboursés que sous certaines conditions.
- Dapagliflozine et empagliflozine: aussi insuffisance cardiaque chronique symptomatique et maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète.

## Contre-indications

- Antécédent d'acidocétose sous gliflozine sans autre événement déclenchant identifié.
- Diabète de type 1

## Effets indésirables

- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline.
- Très fréquent: candidose génitale chez la femme, symptômes d'hypovolémie chez les personnes âgées  $\geq 75$  ans.
- Fréquent: infections urinaires, candidoses génitales chez l'homme, polyurie avec conséquences (soif, constipation, vertiges).
- Plus rarement, hypotension et syncope.
- Parfois: élévation transitoire de la créatininémie.
- Risque d'acidocétose diabétique « de présentation atypique » (sans hyperglycémie majeure) nécessitant une hospitalisation urgente; les patients doivent être informés des symptômes d'alerte comme nausées ou vomissements, douleurs épigastriques, soif excessive, respiration rapide et profonde, confusion, somnolence.
- Fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier (rare) [voir *Folia de septembre 2019*].
- Canagliflozine: risque accru de fractures, surtout chez les patients âgés, pourrait être lié à une diminution de la densité minérale osseuse [voir *Folia de juillet 2020*].
- Canagliflozine: risque accru d'amputation au niveau des membres inférieurs [voir *Folia d'août 2017*].
- Dapagliflozine et empagliflozine: possibilité d'un risque accru de certains cancers (plan de gestion des risques EMA, études en cours).

## Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Concernant l'approche générale du diabète chez le patient âgé, voir 5.1. rubrique "Patients âgés".
- Les études ayant évalué les gliflozine sur des critères cliniques ont inclus des populations âgées de 65 ans et plus, mais l'expérience à grande échelle et à long terme reste encore limitée (voir aussi la rubrique "Positionnement").



- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées** parce qu'ils concernent une prise en charge qui doit être individualisée (voir 5.1. rubrique "Patients âgés"). Chez certains patients âgés ayant une autonomie conservée et sans comorbidités importantes, une gliflozine est parfois envisagée.

## Interactions

- Voir 5.1.
- Augmentation de l'effet des thiazides et des diurétiques de l'anse.
- En raison du risque accru d'hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale, une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant et/ou de l'insuline est conseillée.
- Lempagliflozine et la canagliflozine sont des substrats de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- L'efficacité hypoglycémiante des gliflozines diminue lorsque la clairance rénale de créatinine est inférieure à 60 ml/min.
- Il est nécessaire de contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite.
- En raison d'un risque décrit d'amputations des membres inférieurs avec certaines gliflozines (voir *Folia d'août 2017*), un contrôle régulier des pieds est conseillé.
- Prudence chez les patients qui présentent un risque d'hypovolémie tels que les patients sous diurétiques ou les personnes âgées. Lors d'épisodes aigus de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre,...) qui durent plus de 24 heures, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire de la gliflozine pour éviter une atteinte rénale aiguë, en particulier chez les patients âgés ou vulnérables.
- Il est conseillé d'interrompre temporairement les gliflozines en cas d'intervention chirurgicale majeure (entre 1 et 4 jours avant, selon les sources) ou d'hospitalisation pour une maladie grave, jusqu'à ce que le patient se stabilise, en raison du risque de déshydratation, de troubles électrolytiques et d'acidocétose diabétique.
- Risque d'acidocétose diabétique de présentation atypique : le screening des facteurs de risques (situations aiguës avec risque de déshydratation ou de jeûne prolongé, situations de réduction de dose d'insuline, ...) et un monitoring sont conseillés.

### 5.1.10. Associations

Le bénéfice possible en termes d'observance du traitement doit être mis en balance avec les possibilités limitées d'adaptation de la dose, et le risque d'effets indésirables.

## Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 5.1.2. (*metformine*), 5.1.6. (*gliptines*), 5.1.9. (*gliflozines*), 5.1.1. et 5.1.7..

## 5.2. Obésité

Les médicaments contre l'obésité sont répartis entre différentes catégories, en fonction de leur mode d'action. Certains exercent une action (neuro-)hormonale en activant le système des incrétines (analogues du GLP-1 et doubles analogues GIP/GLP-1) alors que d'autres exercent leur action directement sur le système digestif (orlistat) ou sur le système nerveux central (naltrexone-bupropione).

### Positionnement

- L'obésité, caractérisée par un excès de masse grasseuse, est définie par un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> et s'accompagne d'un risque accru de comorbidités (notamment diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, apnée du sommeil, arthrose) et de mortalité prématurée. Cependant, l'IMC



seul ne permet pas une évaluation fine du risque individuel.<sup>32 33</sup>

- Un traitement médicamenteux n'a de sens que dans le cadre d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire, en association à d'autres mesures (p.ex. modifications diététiques, activité physique, thérapie comportementale). Ce traitement concerne les patients présentant une surcharge pondérale importante ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , ou  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$  en cas d'association à d'autres facteurs de risque tels que hypertension, diabète ou hyperlipidémie).<sup>34</sup>
- Les analogues du GLP-1 ont pour indication le diabète de type 2 (*voir 5.1.7*). Certains d'entre eux ont également été évalués dans l'obésité, à des doses plus élevées que dans le diabète et en association à une adaptation du mode de vie:
  - Le liraglutide entraîne une perte de poids supplémentaire d'environ 5% en comparaison au placebo. Celle-ci est surtout marquée la première année du traitement (effet plateau).<sup>35</sup> Les résultats à long terme (>3 ans) et les effets positifs sur certaines pathologies associées à l'obésité (prévention du diabète, apnées du sommeil, événements cardiovasculaires chez les patients non-diabétiques) ne sont pas clairement établis.<sup>36 37</sup> La reprise de poids est progressive à l'arrêt du traitement (*voir Folia de janvier 2017 et Folia d'août 2022*).
  - Le sémaglutide injectable entraîne une perte de poids supplémentaire d'environ 11% en comparaison au placebo.<sup>35</sup> Celle-ci est également surtout marquée la première année et l'on constate également une reprise de poids progressive à l'arrêt du traitement (*voir Folia d'avril 2021 et Folia d'avril 2023*). On ne dispose pas de données d'efficacité au-delà de 4 ans.<sup>38</sup> Le sémaglutide injectable à dose élevée et associé à une adaptation du mode de vie, a montré, dans l'obésité et en dehors du diabète, un bénéfice significatif sur des pathologies associées à l'obésité: d'une part sur les événements cardiovasculaires majeurs, mais uniquement en prévention secondaire (*voir Folia de janvier 2024*), et d'autre part sur la douleur et la mobilité, chez des patients présentant une arthrose du genou.<sup>39</sup>
  - Le sémaglutide oral à la dose de 50 mg/j entraîne une perte de poids supplémentaire similaire à celle du sémaglutide injectable.<sup>40</sup> La prise en charge de l'obésité n'est pas une indication officielle du sémaglutide oral (situation au 1/06/2025).
  - Les effets positifs des analogues du GLP-1 dans l'obésité doivent être mis en balance avec leur sécurité d'emploi. Le profil de sécurité à long terme, en particulier à dose élevée, reste encore insuffisamment documenté. Un risque suicidaire accru a été évoqué, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi à ce jour (*voir EMA PRAC avril 2024*). La perte associée, non négligeable, de la masse musculaire soulève d'importantes interrogations.<sup>41</sup> Il en va de même pour la dégradation de paramètres cardio-métaboliques (glycémie, tension artérielle, cholestérolémie) observée à l'arrêt du traitement.<sup>41</sup> Par ailleurs, en cas d'utilisation à grande échelle, il faut également tenir compte des effets indésirables rares mais graves.
  - Étant donné la disponibilité limitée du sémaglutide, on constate un usage *off-label* de l'Ozempic® et du Rybelsus® (commercialisées dans le traitement du diabète de type 2), ce qui a un impact sur la disponibilité de ces spécialités pour les patients diabétiques (*voir Folia d'avril 2025*).
- Le tirzépatide, un double analogue GIP/GLP-1 a pour indication à la fois le diabète de type 2 et la perte de poids chez des personnes (diabétiques ou non) avec obésité ou surpoids et facteurs de comorbidité liés au poids (*voir Folia de septembre 2023 et Folia de novembre 2024*). Chez des patients adultes souffrant d'obésité, le tirzépatide associé à une adaptation du mode de vie entraîne une perte de poids supplémentaire d'environ 12 à 17 %, en comparaison au placebo.<sup>35</sup> Des bénéfices sur certaines pathologies associées à l'obésité ont été observés (ea apnées du sommeil<sup>42</sup>, insuffisance cardiaque<sup>43</sup>, ...), possiblement en lien avec la perte de poids obtenue. Actuellement, il n'y a pas de preuves d'un bénéfice sur les événements cardiovasculaires majeurs. Le tirzépatide est discuté avec les antidiabétiques (*voir 5.1.8*).
- L'orlistat peut légèrement renforcer la perte de poids obtenue par une adaptation du mode de vie (environ 3% supplémentaire en comparaison au placebo).<sup>35</sup> Après l'arrêt du traitement, le poids augmente à nouveau progressivement.<sup>34</sup>
- L'association naltrexone + bupropione a comme indication la prise en charge de l'obésité, en association à



des mesures hygiéno-diététiques.<sup>34</sup> La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes centraux et périphériques. La bupropione est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la noradréline et de la dopamine (*voir 10.5.2.2*). L'association entraîne une perte de poids supplémentaire d'environ 4% en comparaison au placebo.<sup>35</sup> On ignore si cet effet se maintient dans le temps.<sup>44</sup> Son profil de sécurité au-delà de 1 an, en particulier sur le plan cardiovasculaire, est mal connu.<sup>45</sup> En attendant les résultats d'une étude de sécurité cardiovasculaire (prévu pour 2028), l'EMA préconise un suivi annuel et l'arrêt du traitement en cas d'aggravation du risque cardiovasculaire ou de non persistance de la perte de poids.<sup>45</sup>

- L'utilité de la metformine (usage *off-label*) dans le traitement de l'obésité est limitée, car la perte de poids attribuée à la metformine est faible.<sup>46 32</sup>
- L'utilisation, dans le cadre de l'obésité, d'hormones thyroïdiennes et/ou de dérivés de l'amphétamine, éventuellement dans des préparations magistrales, a une balance bénéfice/risque négative. En effet, on manque de données quant à leur efficacité et leur sécurité d'emploi dans cette indication. La dépendance aux amphétamines est également un risque à prendre en compte.
- Les traitements pharmacologiques de l'obésité ont été majoritairement étudiés chez l'adulte. Les analogues du GLP-1 ont été évalués, en association avec des modifications du mode de vie, chez un nombre limité de patients de moins de 18 ans: à partir de 6 ans pour le liraglutide<sup>47 48</sup> et à partir de 12 ans pour le sémaglutide injectable.<sup>49</sup> Aucune donnée d'efficacité ou de sécurité n'est disponible chez les moins de 18 ans pour le tirzépate, l'orlistat, ou la combinaison naltrexone/bupropione.

### 5.2.1. Analogues du GLP-1

Le liraglutide et le sémaglutide sont des analogues de l'hormone incrétine glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Il s'agit d'une hormone intestinale qui augmente la sécrétion d'insuline, réduit celle du glucagon et ralentit la vidange gastrique. La prise alimentaire est réduite suite à une augmentation de la sensation de satiété et une réduction de la sensation de faim.

#### Positionnement

- *Voir 5.2.*

#### Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les adultes présentant une obésité ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) ou en surcharge pondérale ( $IMC \geq 27\text{kg/m}^2$ ) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p.ex. pré-diabète ou diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée, apnées du sommeil).
- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les enfants à partir de 12 ans présentant une obésité et un poids supérieur à 60kg.
- Liraglutide: aussi prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les enfants à partir de 6 ans présentant une obésité et un poids de 45 kg ou plus.

#### Effets indésirables

- Réaction au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Hypoglycémie (rarement sévère).
- Troubles gastro-intestinaux: nausées et diarrhées (très fréquents); dyspepsie, vomissements et douleurs abdominales (fréquents); obstruction intestinale (rare).
- Pancréatite (rare).
- Lithiase biliaire, cholécystites (rare).
- Aspirations pulmonaires en cours d'anesthésie ou sédation profonde (conséquence du ralentissement de la vidange gastrique).
- Risque suicidaire: signal (non univoque) sans preuve d'une relation de cause à effet.
- Sémaglutide: aussi atteinte ischémique du nerf optique (NAION) avec perte rapide de vision (1/10 000 cas par année d'utilisation) (*voir EMA PRAC janvier 2025*).



## Grossesse et allaitement

- Il est déconseillé de (chercher à) perdre du poids pendant la grossesse et l'allaitement.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

## Interactions

- Ralentissement de la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments.

## Précautions particulières

- Intervention chirurgicale programmée: vu l'effet de ralentissement de la vidange gastrique et du risque potentiel d'aspirations pulmonaires lors de l'anesthésie, il est prudent de suspendre l'administration le jour même pour les formes quotidiennes. Pour les formes hebdomadaires, les avis divergent quant à l'intérêt de stopper le jour même et jusqu'à une semaine avant. La reprise du traitement est conditionnée par une reprise correcte de l'alimentation.
- En raison de leurs effets indésirables gastro-intestinaux et en l'absence de données d'évaluation des analogues du GLP-1 chez des patients souffrant de gastroparésie diabétique ou autre affection gastro-intestinale sévère (telle que pancréatites), il est préférable de ne pas les utiliser dans ces situations.

### 5.2.2. Doubles analogues GIP/GLP-1

Le tirzépate est un "double agoniste" à la fois du GLP1 et du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP : glucose-dependent insulino-tropic polypeptide). Il s'agit d'hormones intestinales qui augmentent la sécrétion d'insuline, réduisent celle du glucagon et ralentissent la vidange gastrique. La prise alimentaire est réduite suite à une augmentation de la sensation de satiété et une réduction de la sensation de faim. La spécialité, qui a la double indication « diabète » et « obésité » dans son RCP, est reprise avec les antidiabétiques (*voir 5.1.8*).

## Positionnement

- *Voir 5.2.*

## Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les adultes présentant une obésité ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) ou en surcharge pondérale ( $IMC \geq 27\text{kg/m}^2$ ) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p.ex. pré-diabète ou diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée, apnées du sommeil).

## Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux très fréquents.
- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline.
- Réaction au site d'injection, réactions d'hypersensibilité, diminution d'appétit, vertiges, hypotension, perte de cheveux, fatigue.
- Rarement: pancréatite, cholélithiase, insuffisances rénales aiguës, gastroparésie, angioedème et réactions anaphylactiques.

## Grossesse et allaitement

- Il est déconseillé de (chercher à) perdre du poids pendant la grossesse et l'allaitement.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

## Interactions

- Le tirzépate retarde la vidange gastrique et peut diminuer l'ampleur et la vitesse d'absorption des



autres médicaments à administration orale, surtout au début du traitement ou lors d'augmentation de dose. Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (RCP).

### Précautions particulières

- Les patients doivent être informés du risque et des symptômes de pancréatite, d'hypoglycémie (si diabète) et de déshydratation en cas de vomissements ou diarrhées dues au tirzépate.
- La prudence est conseillée en cas de sédation profonde ou anesthésie générale (risque d'inhalation du contenu gastrique).
- Prudence avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir rubrique "Interactions").

### 5.2.3. Orlistat

### 5.2.4. Naltrexone + bupropione

La naltrexone est un antagoniste des opioïdes (voir 10.5.3.). La bupropione (syn. amphébutamone) est un inhibiteur de la recapture de noradrénaline et de dopamine, déjà proposée pour la prise en charge de la dépression (voir 10.3.) et du sevrage tabagique (voir 10.5.2.2.). Ces principes actifs exercent une action sur les centres hypothalamiques de la faim et de la récompense.

### Positionnement

- Voir 5.2.

### Indications (synthèse du RCP)

- Prise en charge du poids, en complément de modifications de l'hygiène de vie, chez les adultes présentant une obésité ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) ou en surcharge pondérale ( $IMC \geq 27\text{kg/m}^2$ ) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p.ex. diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée).

### Contre-indications

- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Antécédents de convulsions, anorexie-boulimie, troubles bipolaires.
- Tumeur avérée du système nerveux central.
- Sevrage d'alcool ou de benzodiazépines.
- Traitement concomitant par naltrexone, bupropione, IMAO ou opioïdes.
- Insuffisance hépatique sévère.

### Effets indésirables

- (Très) fréquents: anxiété, insomnie, agitation, céphalées, troubles gastro-intestinaux, hypertension artérielle (parfois sévère).
- Parfois: réactions allergiques, palpitations, douleurs thoraciques et modifications de l'ECG.

### Grossesse et allaitement

- Il est déconseillé de (chercher à) perdre du poids pendant la grossesse et l'allaitement.
  - *Grossesse*: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette association pendant la grossesse (pas ou peu d'informations concernant chacun des 2 composants).
  - *Allaitement*: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de cette association pendant l'allaitement (pas ou peu d'informations concernant chacun des 2 composants).

### Interactions

- La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).



## Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas de risque suicidaire, symptômes neuropsychiatriques, augmentation de la pression artérielle ou maladie cardiovasculaire.
- Le traitement doit être arrêté après 16 semaines si le patient n'a pas perdu au moins 5% du poids corporel initial (RCP) et après 1 an en cas d'accroissement du risque cardiovasculaire et/ou non maintien de la perte de poids.
- Il n'y a pas de données d'efficacité ni de sécurité chez l'enfant de moins de 18 ans.

## 5.3. Pathologie de la thyroïde

Ce chapitre reprend:

- les hormones thyroïdiennes
- la thyrotropine alfa
- les antithyroïdiens
- l'iode.

### 5.3.1. Hormones thyroïdiennes

La lévothyroxine (tétraiodothyronine ou  $T_4$ ) est partiellement transformée dans le foie et dans d'autres tissus en liothyronine (triiodothyronine ou  $T_3$ ).

La demi-vie de la  $T_4$  est de 6 à 7 jours, et en cas de prises journalières, l'état de pseudo-équilibre (*steady-state*) n'est atteint qu'après 6 à 8 semaines; l'effet peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

### Positionnement

- Le traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie est une indication bien documentée des hormones thyroïdiennes.<sup>50</sup> Celles-ci sont également utilisées dans certains cas de goitre, mais plus dans les goîtres multinodulaires non toxiques.<sup>51</sup> Leur utilisation dans le traitement des nodules bénins est abandonnée.
- L'utilisation des hormones thyroïdiennes dans l'obésité<sup>52</sup> et dans les cas d'aménorrhée ou de stérilité non liée à des troubles thyroïdiens n'a pas d'intérêt et est dangereuse en raison du risque de thyrotoxicose.<sup>53</sup>
- L'administration d'hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique n'a pas d'intérêt avéré [voir *Folia de mars 2019*], par contre un suivi biologique (TSH et anticorps antithyroïdiens) est nécessaire (voir rubrique "patients âgés" pour plus de détail).<sup>54</sup> L'intérêt du traitement se discute en cas de taux de TSH > 10 mU/L [voir *Folia de mars 2019*] ou en cas d'infertilité et de désir de grossesse.<sup>55</sup> Il existe des recommandations spécifiques de traitement chez la femme enceinte. Chez les personnes âgées jusqu'à des seuils de TSH de 20 mU/L, la balance bénéfice-risque du traitement est défavorable (voir *Folia de juin 2022* et rubrique "patients âgés").<sup>56</sup>
- Il n'y a pas de consensus à propos d'un dépistage systématique des anomalies de la fonction thyroïdienne. Certains médicaments (amiodarone, lithium, iode ...) peuvent induire des troubles thyroïdiens, ce qui justifie une surveillance.<sup>57</sup>

### Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie.
- Certaines formes de goitre euthyroïdien (mais voir la rubrique "Positionnement").
- Traitement prophylactique après chirurgie de la glande thyroïde, en fonction de l'état hormonal postopératoire.
- Maladie de Graves-Basedow, en association à des antithyroïdiens, pour maintenir l'euthyroïdie.

### Contre-indications

- Thyrotoxicose non traitée.





## Effets indésirables

- Fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique.
- Fractures.
- Agitation, anxiété, insomnie, perte de poids, tremblements, hypertension, palpitations.
- Surtout en cas d'utilisation de doses trop élevées ou d'augmentation trop rapide de la dose.

## Grossesse

- Dès le début de la grossesse, une augmentation de la dose de lévothyroxine est recommandée chez les femmes présentant une hypothyroïdie (besoin accru d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse; risques pour la mère et l'enfant en cas de sous-dosage). Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne.
- **Pendant la grossesse, en cas de traitement supprimeur d'une hyperthyroïdie, il est contre-indiqué d'associer la lévothyroxine avec l'antithyroïdien, afin de limiter la dose d'antithyroïdien au strict nécessaire.**
- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'hypothyroïdie clinique est la même que chez les personnes plus jeunes et l'administration de lévothyroxine est justifiée (voir la rubrique "Positionnement").
- La lévothyroxine est un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite: la prudence est de mise, en particulier chez les personnes âgées (voir Intro.6.2). Les interactions pharmacocinétiques (avec les inhibiteurs) demandent aussi une vigilance particulière (voir Intro.6.3).
- Il est préférable de débuter le traitement par de faibles doses, à n'augmenter que très progressivement jusqu'à atteindre la dose d'entretien, à ajuster en fonction de la réponse clinique et de l'évolution de la TSH (voir la fiche médicamenteuse).
- Un surdosage faible mais prolongé accroît le risque de fractures ostéoporotiques chez la femme ménopausée, ainsi que le risque de fibrillation auriculaire chez les personnes âgées. Il est nécessaire de surveiller régulièrement l'adéquation de la dose.
- Hypothyroïdie subclinique: En raison de la variabilité des taux de TSH, la présence d'une hypothyroïdie subclinique nécessite la répétition du dosage de la TSH après 2 à 3 mois avec un contrôle des anticorps antithyroïdiens. Si l'hypothyroïdie subclinique est confirmée, surtout si la TSH > 10 mU/L, ou en présence d'anticorps, il y a un risque accru d'évolution vers une hypothyroïdie clinique. C'est pourquoi un suivi biologique se justifie, chez tous ces patients. Chez les personnes âgées jusqu'à des seuils de TSH de 20 mU/L, la balance bénéfice-risque du traitement est défavorable (voir Folia de juin 2022).
- Le sigle "80+" à côté de la lévothyroxine indique qu'elle fait partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accédez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

## Interactions

- Diminution de l'absorption de la lévothyroxine en cas de prise simultanée de fer, de magnésium, de calcium, d'antiacides; un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises est indiqué; pour les produits laitiers et les produits à base de soja, un intervalle de 60 minutes entre les prises est indiqué.
- Diminution de l'absorption de la lévothyroxine (en lien avec la modification du pH gastrique) en cas de traitement chronique par IPP.
- La lévothyroxine renforce l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K.
- Les estrogènes par voie orale, les inducteurs enzymatiques (tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne et la rifampicine) et certains inhibiteurs de la protéase virale peuvent diminuer la concentration de thyroxine libre. Il peut donc être nécessaire de surveiller la TSH et, le cas échéant, d'augmenter la dose de lévothyroxine. Surveiller la fonction thyroïdienne au moment d'instaurer ou d'arrêter un traitement par estrogènes oraux, inducteurs enzymatiques ou inhibiteurs de la protéase



virale.

## Précautions particulières

- **La lévothyroxine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite (voir Intro.6.2).**
- En cas d'hypothyroïdie sévère, d'affection cardiaque et chez les patients âgés, la prudence s'impose tout particulièrement: les hormones thyroïdiennes accélèrent le rythme cardiaque et augmentent la consommation d'oxygène du myocarde.
- L'initiation d'un traitement de lévothyroxine chez des patients diabétiques, peut nécessiter une augmentation des doses d'insuline ou d'antidiabétiques oraux.
- En cas d'instauration de traitement prolongé par IPP chez un patient sous lévothyroxine, il est conseillé de suivre la TSH.

## Posologie

- La dose d'entretien habituelle de lévothyroxine chez l'adulte est de 75 à 150 µg par jour. Celle-ci est déterminée en fonction de l'évolution clinique et des taux de TSH.
- Chez les patients au-delà de 50 ans avec des antécédents cardiovasculaires, débiter le traitement par de faibles doses de lévothyroxine (12,5 à 25 µg par jour) et augmenter les doses de manière progressive.
- Chez les patients âgés: voir rubrique "patients âgés".
- Dosage de la TSH, 6 semaines après chaque changement de dose, puis annuellement quand le traitement est stabilisé.
- Une seule prise journalière de lévothyroxine suffit, à prendre à jeun 30 minutes avant le petit-déjeuner (60 minutes si le petit déjeuner contient des produits laitiers ou à base de soja), sans autre médicament (voir Folia de décembre 2023).

### 5.3.2. Thyrotropine alfa

#### Positionnement

- La thyrotropine alfa est une hormone thyroïdienne recombinante, utilisée à des fins diagnostiques et thérapeutiques, entre autres en préparation à l'administration d'iode radioactif en cas de carcinome de la thyroïde.<sup>58</sup>

### 5.3.3. Antithyroïdiens

#### Positionnement

- Les thioamides (syn. thiourées) sont les seuls antithyroïdiens disponibles en Belgique et ils représentent le traitement médicamenteux de base de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Graves-Basedow.<sup>59 60</sup> Le thiamazol est la molécule la mieux documentée mais elle est déconseillée lors du premier trimestre de la grossesse.<sup>61</sup>
- En cas d'adénome toxique ou de goitre multinodulaire toxique, les solutions non-médicamenteuses (càd chirurgie ou traitement à l'iode-131) sont souvent préférées.<sup>62 60</sup> Les antithyroïdiens sont parfois utilisés, en cas de contre indication à ces méthodes.<sup>60</sup> Ils n'ont pas de place dans la thyroïdite.<sup>63 64</sup>
- Un β-bloquant, tel le propranolol, peut être indiqué pour atténuer les symptômes dans la thyrotoxicose ou la crise thyrotoxicque et éviter les problèmes cardiaques (voir 1.5); le propranolol inhibe en outre la conversion de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>.<sup>65</sup>
- Les antithyroïdiens sont aussi parfois utilisés en prévention de l'hyperthyroïdie en cas d'administration de produits de contraste iodés chez des patients à risque de mauvaise tolérance des effets de l'iode, en particulier, les patients âgés (indication non reprise dans le RCP).
- Il n'y a pas de consensus à propos d'un dépistage systématique des anomalies de la fonction thyroïdienne. Certains médicaments (amiodarone, lithium, iode ...) peuvent induire des troubles



thyroïdiens, ce qui justifie une surveillance.<sup>57</sup>

## Indications (synthèse du RCP)

- Hyperthyroïdie due à la maladie de Graves-Basedow, surtout chez les patients de moins de 40 ans.
- Préparation à la strumectomie ou à un traitement par l'iode radioactif.

## Contre-indications

- Thiamazol: insuffisance hépatique (RCP).
- Thiamazol: antécédent de pancréatite.

## Effets indésirables

- Hypothyroïdie (réversible à l'arrêt du traitement), goitre.
- Rash, prurit, perte de cheveux, troubles gastro-intestinaux.
- Agranulocytose, le plus souvent au cours des trois premiers mois de traitement (réversible mais grave, voir la rubrique "Précautions particulières").
- Rarement: hépatite grave et vasculite (risque plus élevé avec le propylthiouracile), arthrite.

## Grossesse et allaitement

- La thyrotoxicose représente une menace sérieuse pour l'évolution normale de la grossesse.
- Avec le propylthiouracile et le thiamazol, des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie, goitre) peuvent survenir chez le nouveau-né (rare).
- Avec ces deux antithyroïdiens, un risque accru de tératogénéicité a été décrit; ce risque est plus élevé avec le thiamazol. **Le thiamazol est dès lors déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse.** Si un antithyroïdien s'avère nécessaire peu de temps avant la conception et durant le premier trimestre, le propylthiouracile est conseillé. Le thiamazol est cependant à préférer durant les deuxième et troisième trimestres étant donné le risque plus élevé d'hépatotoxicité chez la mère avec le propylthiouracile.
- **Pendant la grossesse, en cas de traitement supprimeur d'une hyperthyroïdie, il est contre-indiqué d'associer la lévothyroxine avec l'antithyroïdien, afin de limiter la dose d'antithyroïdien au strict nécessaire.**
- Tant les hyperthyroïdies médicamenteuses que la maladie de Basedow peuvent être source de fibrillation auriculaire et de fragilisation osseuse, en particulier chez la personne âgée.
- L'ophtalmopathie sévère est plus susceptible de se développer chez les hommes plus âgés.
- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'hyperthyroïdie clinique est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la rubrique "Positionnement"). En cas d'adénome toxique ou de goitre multinodulaire toxique chez le patient âgé, les antithyroïdiens à faible dose sont particulièrement efficaces.<sup>60</sup>
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le **Formulaire de soins aux personnes âgées**, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins. En présence d'une hyperthyroïdie, l'avis d'un spécialiste est requis et la balance bénéfice/risque des traitements possibles doit être évaluée au cas par cas.

## Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K consécutive au ralentissement de la métabolisation des facteurs de coagulation.

## Précautions particulières

- Etant donné le risque d'agranulocytose, il faut avertir le patient qu'il doit signaler immédiatement tout épisode fébrile ou signe d'infection. Un contrôle hématologique hebdomadaire est nécessaire le premier mois (selon le RCP) et en cas d'infection.



- Souvent des hormones thyroïdiennes sont associées pour traiter une hypothyroïdie iatrogène ou une hypertrophie de la thyroïde suite à l'emploi d'antithyroïdiens.
- Il est important de contrôler l'hématologie et la fonction hépatique avant de débiter le traitement.

## Posologie

- La posologie ci-dessous est celle du début du traitement. La thyrotoxicose sévère peut nécessiter une posologie plus élevée.
- Des doses élevées doivent être données aussi longtemps que les signes d'hyperthyroïdie persistent et que les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes sont élevées.
- Dans la maladie de Graves-Basedow, la dose est progressivement réduite en fonction des paramètres thyroïdiens jusqu'à une dose d'entretien qui est poursuivie au minimum 12 à 18 mois, jusqu'à la stabilisation clinique et biologique.

### 5.3.4. Iode

#### Positionnement

- L'iode est parfois utilisé lors d'une crise thyrotoxique ou en préparation à une intervention chirurgicale.<sup>66</sup>
- L'iode radioactif à faible activité (de l'ordre des microcuries) est utilisé à des fins diagnostiques.<sup>67</sup> Il est utilisé à une activité élevée (de l'ordre des millicuries) dans le traitement de certaines formes de thyrotoxicose<sup>68 69 70</sup> et de cancer thyroïdien.<sup>71</sup>
- Pour la prévention des effets néfastes de l'iode radioactif sur la thyroïde en cas d'accident nucléaire, les autorités belges mettent des comprimés d'iodure de potassium à disposition des habitants des zones à risque [voir *Folia d'avril 2018*].

## 5.4. Hormones sexuelles

Sont repris dans ce chapitre:

- les estrogènes
- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes
- les progestatifs
- les androgènes et les stéroïdes anabolisants
- les antiandrogènes
- les analogues de la gonadoréline
- les antagonistes de la gonadoréline
- les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone.

Le chapitre 6. reprend les hormones sexuelles utilisées dans le cadre de la contraception (*voir 6.2.*), du traitement des plaintes liées à la ménopause et de la substitution hormonale (*voir 6.3.*), de la procréation assistée (*voir 6.5.*), et de la suppression de la lactation (*voir 6.8.*), de même que les progestatifs (*voir 6.6.*) et les antiprogestatifs (*voir 6.7.*). Les inhibiteurs de l'aromatase sont discutés au point 13.5.3.

### 5.4.1. Estrogènes

Les estrogènes sont utilisés dans le cadre de la substitution hormonale et du traitement des plaintes liées à la ménopause (*voir 6.3.*), de la contraception (*voir 6.2.*) et en préparation au transfert d'embryon (*voir 6.5.*). Les estrogènes naturels (estradiol, estrone et estriol) subissent, après administration orale, un important effet de premier passage hépatique. Ceci peut être évité par une administration parentérale (vaginale, transdermique ou intramusculaire); des esters à longue durée d'action sont utilisés par voie intramusculaire. L'éthinylestradiol est un dérivé synthétique qui subit un effet de premier passage hépatique moins important; il est principalement utilisé dans les contraceptifs estroprogestatifs (*voir 6.2.*).



### 5.4.2. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes

Ces médicaments exercent, suivant les tissus, des effets agonistes ou antagonistes sur les récepteurs aux estrogènes. Le clomifène et le tamoxifène étaient auparavant appelés "antiestrogènes". Le clomifène est repris avec les médicaments utilisés dans le cadre de la procréation assistée (voir 6.5.), le bazédoxifène et le raloxifène avec les médicaments contre l'ostéoporose (voir 9.5.3.), le tamoxifène et le fulvestrant avec les médicaments antitumoraux (voir 13.5.).

### 5.4.3. Progestatifs

Les progestatifs sont utilisés dans le cadre de la contraception (voir 6.2.), de la substitution hormonale (voir 6.3.) et dans diverses indications gynécologiques (voir 6.6.).

### 5.4.4. Androgènes et stéroïdes anabolisants

#### Positionnement

- Pour la nandrolone, l'effet anabolisant est plus prononcé que l'effet androgénique. L'utilisation de la nandrolone en cas de cachexie ou en période postopératoire est discutable.<sup>72</sup>
- La balance entre les bénéfices attendus et les risques potentiels du traitement doit être évaluée au cas par cas. Il n'y a pas d'arguments pour recommander une supplémentation en testostérone chez des hommes âgés de plus de 65 ans avec un faible taux de testostérone en l'absence de symptômes hypogonadiques.<sup>73</sup> Il n'y a plus de forme orale de testostérone sur le marché en Belgique et la biodisponibilité de la voie cutanée est aléatoire.
- Les androgènes sont aussi utilisés dans la dysphorie de genre avec désir de masculinisation (indication non reprise dans le RCP).
- L'usage de stéroïdes anabolisants (aussi sous forme de suppléments) dans le cadre de la prise de masse musculaire (ea 'body-building') peut donner lieu à des lésions hépatiques sévères.<sup>74</sup>

#### Indications (synthèse du RCP)

- Androgènes
  - Traitement de substitution dans l'hypogonadisme primaire ou secondaire masculin.
  - Hypopituitarisme.
  - Retard de croissance et de développement en cas de retard pubertaire.
  - Dysfonction érectile par déficience androgénique.
- Anabolisants (nandrolone)
  - Bilan azoté négatif, p.ex. après des maladies débilitantes, des traumatismes, des interventions chirurgicales (voir rubrique "Positionnement").

#### Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Carcinome de la prostate.
- Tumeurs hépatiques ou antécédents (RCP).

#### Effets indésirables

- Action virilisante chez la femme et le sujet prépubère, en fonction de la préparation et de la dose utilisées, parfois déjà avec des doses très faibles.
- Augmentation de la libido, priapisme.
- Atrophie testiculaire, anomalies du sperme, gynécomastie.
- Rétention hydrosodée, hypercalcémie, dyslipidémie, troubles hépatiques (rarement avec ictère cholestatique).
- Érythrocytose augmentant la viscosité sanguine, ce qui comporte un risque de complications



thromboemboliques principalement veineuses, mais possiblement artérielles également, surtout chez les personnes à risque (personnes âgées, patients souffrant d'apnée du sommeil) et en cas de doses supraphysiologiques. Les données concernant la forme transdermique sont rassurantes.<sup>75</sup>

- Augmentation du volume de la prostate, suspicion d'un effet défavorable sur la progression du cancer de la prostate.
- Fermeture prématurée des cartilages de conjugaison chez l'enfant, avec arrêt de la croissance.
- Avec les formes cutanées: réactions locales (entre autres érythème, prurit) au site d'application.

## Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

## Interactions

- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- La testostérone est un substrat de CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- La prudence s'impose si la rétention hydrosodée constitue un risque.
- Prudence chez les patients présentant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une polycythémie ou une hypertension non contrôlée.
- Lors d'un traitement prolongé, un contrôle sanguin régulier des taux d'hématocrite s'impose.
- Un contrôle du PSA est conseillé chez les patients (entre 40 et 70 ans) à risque élevé de cancer prostatique.
- Avec les formes cutanées: risque de contamination androgénique en cas de contact cutané avec une tierce personne [voir Folia de juin 2011].

## Administration et posologie

- Les androgènes et les stéroïdes anabolisants sont utilisés par voie cutanée (sous forme de gel), par voie intramusculaire sous forme d'esters à action prolongée ou par voie orale. La biodisponibilité après administration par voie orale est faible (depuis octobre 2022, il n'y a plus de forme orale d'androgènes ou stéroïdes anabolisants disponible sur le marché belge). Les concentrations systémiques obtenues après administration par voie cutanée sont variables.
- Seule la posologie usuelle de substitution dans l'hypogonadisme est mentionnée ci-dessous.

### 5.4.5. Antiandrogènes

L'apalutamide, le bicalutamide, la cyprotérone, l'enzalutamide et le flutamide sont des antagonistes au niveau des récepteurs aux androgènes. L'abiratérone est un inhibiteur de la synthèse des androgènes.<sup>76</sup>

L'abiratérone, l'apalutamide, le bicalutamide, le darolutamide, l'enzalutamide et le flutamide sont exclusivement utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et sont discutés avec les médicaments antitumoraux (voir 13.5.4.).

## Positionnement

- Les antiandrogènes sont utilisés (généralement en association à un traitement de dépression androgénique) en cas de carcinome prostatique (voir 13.5.4.). Dans le carcinome prostatique, l'usage de la cyprotérone est limité.<sup>76</sup>
- L'association fixe de cyprotérone + éthinylestradiol est proposée dans les situations suivantes:
  - hirsutisme marqué chez les femmes en âge de procréer<sup>77</sup>, après exclusion d'une tumeur androgénosécrétante.<sup>78</sup>
  - acné androgénique résistant au traitement chez les femmes en âge de procréer. Il existe peu de preuves que cette association soit plus efficace dans l'acné que les contraceptifs classiques, et le risque thromboembolique est plus élevé qu'avec les contraceptifs de deuxième génération.<sup>79</sup>



- Comme contraceptif, cette association a une balance bénéfice-risque négative, sauf en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire au traitement.<sup>80</sup>
- Parfois, dans le traitement supprimeur chez des personnes transgenres (usage *off-label*).
- Les antiandrogènes sont utilisés (généralement en association à un analogue de la gonadoréline) en cas de carcinome prostatique avancé (voir 13.5.4.).

### Indications (synthèse du RCP)

- Cyprotérone
  - Homme: hypersexualité, carcinome prostatique (mais voir rubrique "Positionnement").
  - Femme: hyperandrogénisme. Association à l'éthinylestradiol: acné modérée à sévère (mais voir "Positionnement").

### Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Tumeurs malignes (à l'exception du carcinome prostatique).
- Méningiome ou antécédents.
- Diabète difficile à contrôler.
- Thromboembolie artérielle ou veineuse, ou antécédents.
- Dépression.
- Insuffisance hépatique, tumeurs du foie (RCP).

### Effets indésirables

- Anomalies du sperme, hyperprolactinémie, gynécomastie avec parfois galactorrhée, diminution de la libido, bouffées de chaleur.
- Neurasthénie, dépression, céphalées, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité.
- Thromboembolie veineuse, surtout en association à l'éthinylestradiol.
- En cas d'utilisation chronique, diminution de la densité osseuse, élévation de la glycémie.
- Méningiome en cas d'utilisation prolongée ou de doses élevées (voir *Folia de novembre 2022*), tumeurs hépatiques.

### Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

### Interactions

- Cyprotérone: la consommation excessive d'alcool diminue les effets antiandrogéniques exercés en cas d'hypersexualité.

### Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie).

### 5.4.6. Analogues de la gonadoréline

La gonadoréline, également appelée LHRH, LRH, LRF, ou GnRH, est responsable de la synthèse, du stockage et de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH. La goséréline, la leuproréline et la triptoréline sont des analogues synthétiques de la gonadoréline avec des effets agonistes sur les récepteurs LHRH. Ils entraînent une stimulation initiale de la sécrétion des gonadotrophines suivie, en cas d'utilisation chronique, d'une inhibition.

### Indications (synthèse du RCP)

- Goséréline
  - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.



- Traitement du cancer du sein hormonodépendant avancé chez les femmes pré- et périménopausées.
- Endométriose et fibromes utérins.
- Leuproréline
  - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
- Triptoréline
  - Stimulation ovarienne en préparation à une FIV.
  - Traitement adjuvant (en association avec le tamoxifène ou l'exémestane) chez la femme jeune présentant un cancer du sein à haut risque de récurrence.
  - Traitement palliatif du carcinome prostatique avancé.
  - Endométriose et fibromes utérins.
  - Puberté précoce.
  - Hypersexualité chez l'homme.

### **Contre-indications**

- **Grossesse et allaitement**, saignements vaginaux inexplicables.
- Buséréline: aussi tumeurs hormonodépendantes.

### **Effets indésirables**

- Troubles gastro-intestinaux.
- Kystes ovariens suite à une stimulation de la sécrétion des gonadotrophines au début du traitement; en injection pulsatile, ce risque est faible.
- Symptômes d'une carence en estrogènes (bouffées de chaleur, troubles de la libido, atrophie vaginale) ou en androgènes (bouffées de chaleur, troubles de l'érection).
- En cas d'utilisation chronique: diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie, troubles cognitifs (signal dans l'utilisation pour le cancer prostatique).

### **Grossesse et allaitement**

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

### **Précautions particulières**

- En cas d'utilisation prolongée, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie) et la densité minérale osseuse.

### **5.4.7. Antagonistes de la gonadoréline**

Les antagonistes de la gonadoréline inhibent la sécrétion des gonadotrophines sans stimulation initiale.

Le rélugolix est aussi proposé en association dans le traitement des symptômes liés aux fibromes utérins et à l'endométriose. Il est discuté en 6.9..

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Dégarélix et rélugolix: cancer prostatique hormono-dépendant avancé.
- Cétrorélix et ganirélix: dans le cadre de la procréation assistée.

### **Contre-indications**

- **Grossesse et allaitement.**
- Cétrorélix: insuffisance rénale sévère (RCP).
- Ganirélix: insuffisance rénale; insuffisance hépatique (RCP).

### **Effets indésirables**

- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux.





- Bouffées de chaleur, prise de poids, troubles de la libido.
- Dégarélix (utilisation chronique): diminution de la densité osseuse, risque accru de fracture, élévation de la cholestérolémie et de la glycémie et problèmes cardio-vasculaires, troubles cognitifs (signal dans l'utilisation pour le cancer prostatique).
- Rélugolix (utilisation chronique): douleurs musculo-squelettiques, anémie, gynécomastie, insomnie, dépression, vertiges, céphalées, hypertension, hyperhidrose, rash, augmentation de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol, troubles cognitifs (signal dans l'utilisation pour le cancer prostatique).

## Grossesse et allaitement

- **La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.**

## Précautions particulières

- En cas de traitement prolongé, il convient de suivre les facteurs de risque cardio-vasculaire (taux lipidiques, glycémie) et (pour dégarélix) la densité minérale osseuse.

## 5.5. Corticostéroïdes

Ce chapitre reprend les corticostéroïdes administrés par voie systémique ou *in situ* (p.ex. par voie intra-articulaire). Les corticostéroïdes utilisés dans les affections inflammatoires de l'intestin sont repris dans le chapitre 3.7.1., les corticostéroïdes inhalés sont repris dans le chapitre 4. *Système respiratoire*, les préparations à usage dermatologique dans le chapitre 15. *Dermatologie*, les préparations à usage ophtalmologique dans le chapitre 16. *Ophthalmologie* et les préparations à usage ORL dans le chapitre 17. *Oto-Rhino-Laryngologie*.

### Positionnement

- Dans ce Répertoire, le terme "corticostéroïdes" est systématiquement utilisé, même si l'effet est surtout glucocorticoïde.
- Les indications des corticostéroïdes sont vastes, mais dans la plupart des cas, ils ne représentent qu'un aspect de la prise en charge.
- L'usage systémique prolongé des corticostéroïdes expose à des effets indésirables (fractures, fonte musculaire, hyperglycémie, hypokaliémie, augmentation de la tension artérielle, insuffisance cardiaque, glaucome à angle ouvert, cataracte, troubles psychiques, susceptibilité aux infections,...) d'autant plus fréquents que la dose, la durée d'action et la durée du traitement sont élevés. La situation clinique du patient a également une influence.
- L'arrêt d'un traitement corticostéroïde prolongé se fait de manière progressive (voir rubrique "Précautions particulières").
- L'utilisation de préparations locales ou inhalées permet de limiter le risque des effets indésirables possibles avec l'utilisation systémique (voir chapitres 4.1.4. et 15.2.).
- En cas de nécessité d'une corticothérapie orale prolongée, viser la dose et la durée minimale efficace est (basé sur un consensus d'experts, pas d'études disponibles) la mesure principale utile pour réduire le risque d'effets indésirables<sup>81</sup> (voir *Folia de février 2024*).
- Tous les corticostéroïdes exercent de manière plus ou moins prononcée des effets glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. L'activité minéralocorticoïde de l'hydrocortisone est la plus prononcée; celle de la prednisolone et de la prednisonne est plus faible, et celle des autres produits synthétiques est encore moindre.
- En cas d'insuffisance surrénale primaire, un effet minéralocorticoïde suffisant est nécessaire.<sup>82</sup> C'est la raison pour laquelle on associe souvent un minéralocorticoïde (fludrocortisone, prescription magistrale, voir FTM) à l'hydrocortisone pour le traitement de substitution de l'insuffisance surrénale.
- Les corticoïdes n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge des nausées et vomissements postopératoires (voir *Folia de juillet 2016*) et dans la prise en charge aigue du choc anaphylactique (voir *Intro.7.3.*)<sup>83</sup>.



- La dexaméthasone à usage oral n'est plus disponible comme spécialité en Belgique, mais elle peut être prescrite en magistrale. Elle est utilisée pour inhiber la sécrétion cortico-surrénale à des fins diagnostiques<sup>84</sup> et dans le syndrome adrénogénital chez l'adulte<sup>85</sup>.
- Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés chez les patients COVID-19 non gravement malades (ambulatoires ou hospitalisés) en raison d'un effet potentiellement néfaste. Chez les patients COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène, la dexaméthasone a montré une réduction des décès [voir *Folia novembre 2020 et Folia de décembre 2020*].

## Indications (synthèse du RCP)

- Affections auto-immunes ou inflammatoires en rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie, néphrologie.
- Asthme bronchique sévère, faux croup.
- Réactions allergiques aiguës: maladie sérique, œdème angioneurotique.
- Traitement adjuvant en oncologie.
- Immunosuppression après transplantation.
- Traitement adjuvant en cas d'infections pouvant être fatales et de septicémie.
- Hydrocortisone: substitution en cas d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire.

## Contre-indications

- Ne pas instaurer en cas d'infections systémiques non traitées (tuberculose et autres infections bactériennes; infections virales (p.ex. herpès), parasitaires ou mycosiques), sauf comme traitement adjuvant en cas d'infection menaçant le pronostic vital et chez les patients en insuffisance surrénale.

## Effets indésirables

- En cas d'administration systémique, les effets indésirables sont fréquents et parfois graves, surtout quand les doses physiologiques journalières (20 à 30 mg d'hydrocortisone ou l'équivalent) sont dépassées de façon prolongée.
- Rétention hydrosodée, parfois responsable d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque congestive; la gravité de ces effets dépend de l'activité minéralocorticoïde de la substance utilisée (*voir la rubrique "Positionnement"*), perte de potassium avec faiblesse musculaire et arythmies.
- Syndrome de Cushing avec prise de poids, faciès lunaire, acné, atrophie et fragilité cutanées, vergetures et atrophie musculaire.
- Euphorie, agitation, insomnie, réactions psychotiques, dépression.
- Myopathie, surtout chez les enfants et les personnes âgées, et en cas de doses élevées.
- Hyperglycémie, avec parfois apparition d'un diabète ou augmentation du besoin en insuline.
- Résistance amoindrie aux infections et plus spécialement aux infections à *Mycobacterium tuberculosis*, à *Candida albicans* et aux infections virales; en outre, les symptômes cliniques de l'infection peuvent être masqués.
- Ostéoporose avec fractures éventuelles, surtout en cas de traitement prolongé avec des doses journalières équivalentes à au moins 7,5 mg de prednisolone; la perte osseuse est la plus importante pendant les six premiers mois du traitement [*voir la Fiche de transparence "Traitement médicamenteux de l'ostéoporose"*].
- Cataracte, glaucome à angle ouvert.
- Insuffisance surrénale secondaire (*voir la rubrique "précautions particulières"*).
- Arrêt de la croissance staturale en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant.
- Rarement: ostéonécrose aseptique, notamment au niveau de la tête fémorale, ruptures des tendons.
- Injection intra-articulaire: contamination bactérienne; il existe des données controversées concernant la possibilité de lésions du cartilage (risque en cas d'injections fréquentes).
- Injection épidurale: troubles visuels, paralysie et AVC (rare).



## Grossesse et allaitement

- Si l'indication le justifie, les corticostéroïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse. La predniso(lo)ne et l'hydrocortisone sont à privilégier pendant la grossesse, le fœtus y étant peu exposé.
- **Retard de croissance intra-utérin en cas d'utilisation prolongée, surtout à doses élevées.**
- **Insuffisance surrénale chez le nouveau-né dont la mère a été traitée pendant la grossesse par des doses élevées de corticostéroïdes.**
- Chez les femmes présentant une insuffisance surrénale ou une hyperplasie congénitale des surrénales, le traitement existant par des corticostéroïdes doit certainement être poursuivi pendant la grossesse.
- En cas de risque d'accouchement prématuré, des corticostéroïdes sont instaurés pour stimuler la maturation pulmonaire chez le fœtus. Il est conseillé d'informer les futurs parents du risque d'infections graves et de leur conseiller la vigilance durant la première année de vie.
  
- Les patients âgés sont globalement plus fragiles face aux effets secondaires des corticoïdes, d'autant plus s'ils sont polymédiqués et présentent des comorbidités (en particulier insuffisance cardiaque et rétention hydrosodée, ulcère gastro-duodénal, myopathie, ostéoporose, cataracte, glaucome et susceptibilité aux infections).
- Comme chez la personne plus jeune, le recours aux corticoïdes fera l'objet d'une évaluation soigneuse de la balance bénéfico-risque individuelle et sera limité dans le temps.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du **Formulaire de soins aux personnes âgées**. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

## Interactions

- Risque accru de rupture tendineuse due aux quinolones.
- Risque accru d'ulcérations gastro-intestinales dues aux AINS.
- Augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K en cas d'association à des corticostéroïdes à haute dose.
- Risque accru de saignements en cas d'association aux héparines de bas poids moléculaire.
- Corticostéroïdes par voie orale : risque accru de saignements gastro-intestinaux en cas d'association aux anticoagulants oraux directs.
- Perturbation du contrôle glycémique obtenu par les antidiabétiques.
- Augmentation du risque d'hypokaliémie en cas d'association à d'autres médicaments provoquant une hypokaliémie (p.ex. diurétique augmentant la perte de potassium).
- Les corticostéroïdes (sauf la béclo-métasone) sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*), avec p.ex. risque accru d'effets systémiques en cas d'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 [voir *Folia de décembre 2013*]. La dexaméthasone, la méthylprednisolone et la prednisone sont de plus des substrats de la P-gp (voir *Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

## Précautions particulières

- Voir aussi *Folia de février 2024*
- Etant donné les effets indésirables des corticostéroïdes, les doses doivent être les plus faibles possible et la durée de traitement la plus courte possible.
- La prudence s'impose surtout chez les patients atteints d'obésité, de diabète, d'ostéoporose, d'une hypertension sévère, d'insuffisance cardiaque, d'ulcère peptique, d'antécédents psychiatriques et chez les patients présentant des risques infectieux. Il en va de même pour les patients qui prennent concomitamment une héparine de bas poids moléculaire ou un anticoagulant oral direct.
- Une surveillance de l'INR est à prévoir lors de l'instauration et l'arrêt d'un traitement corticostéroïde, chez les patients qui prennent un antagoniste de la vitamine K.



- Après un traitement corticostéroïde de plus de 3 semaines, ou à doses élevées pendant plus de 1 semaine ( $\geq 32$  mg méthylprednisolone ou équivalent/j) ou répétées ( $> 3$  cures/an), une insuffisance surrénale secondaire peut se manifester. Ceci surtout à l'arrêt du traitement, mais parfois aussi des mois plus tard, dans une situation de stress (infection, traumatisme ou chirurgie). L'insuffisance est généralement réversible mais elle peut persister pendant plusieurs mois. L'éducation du patient à ce risque est utile et importante. Une réduction progressive de la dose peut être nécessaire (voir rubrique "Posologie"). Une reprise (ou une augmentation) temporaire de la dose de corticostéroïdes est également parfois nécessaire en cas de stress ou d'intervention chirurgicale.
- Etant donné que les corticostéroïdes augmentent le risque d'infections, la vaccination saisonnière contre l'influenza, le pneumocoque et le COVID-19 est préconisée. Les vaccins vivants sont toutefois contre-indiqués chez les patients traités avec des corticostéroïdes. En prévision d'un traitement systémique prolongé, il peut être utile de s'assurer que le patient est immunisé contre la varicelle et de proposer, le cas échéant, une vaccination.
- Des effets indésirables systémiques sont fréquents en cas d'utilisations répétées *in situ* (p.ex. intra-articulaires) et peuvent également survenir en cas d'application prolongée de doses élevées de corticostéroïdes au niveau de la peau ou des muqueuses, et en cas d'inhalation (voir 4.1., 15. Dermatologie, 16. Ophtalmologie et 17. Oto-Rhino-Laryngologie).

## Posologie

- La posologie des corticostéroïdes diffère d'une indication à l'autre et en fonction de la sévérité de la maladie. En fonction de l'évolution, la dose est diminuée progressivement jusqu'à la plus faible dose possible.
- Pour le traitement de substitution, on donne généralement 15 à 25 mg d'hydrocortisone par jour en 2 à 3 prises; dans les situations de stress, des doses plus élevées sont indiquées.
- Pour obtenir un effet immunosuppresseur, on utilise des doses élevées, parfois jusqu'à 40 à 60 mg de prednisolone par jour. On essaiera de diminuer le plus vite possible la dose pour aboutir à la dose d'entretien la plus faible possible.
- L'effet anti-inflammatoire est déjà obtenu avec des doses faibles de l'ordre de 5 à 10 mg de prednisolone (ou équivalent) par jour.
- L'activité anti-inflammatoire de 20 mg d'hydrocortisone par voie systémique est à peu près équivalente à celle obtenue avec
  - 5 mg de prednisone ou de prednisolone
  - 4 mg de méthylprednisolone ou de triamcinolone
  - 0,75 mg de bétaméthasone ou de dexaméthasone.
- Dans la mesure du possible, la dose journalière est prise en une fois, sauf dans le cadre d'une substitution. La plupart des préparations sont prises le matin, ce qui respecte mieux le rythme circadien de la cortisolémie et provoque ainsi une inhibition moins marquée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- L'administration un jour sur deux ("*alternate-day therapy*") diminue le risque d'insuffisance surrénale et de problèmes de croissance chez l'enfant; dans certaines affections nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes, on perd cependant, avec un tel schéma, l'effet voulu le jour où le corticostéroïde n'est pas administré.
- Les préparations injectables ont en général une voie d'administration déterminée, p.ex. intraveineuse, intramusculaire, intra-articulaire. Il est indispensable de respecter scrupuleusement la voie d'administration indiquée.
- Certaines préparations injectables sont des préparations dépôt (mentionné au niveau de la spécialité comme "libération prolongée"); la posologie de ces préparations n'est pas établie, et les risques d'effets secondaires sont plus nombreux. Elles sont souvent utilisées pour traiter des inflammations locales *in situ* (intra-articulaires, tissus mous). Le rapport bénéfice/risque de leur usage dans des indications plus systémiques comme le rhume des foins ou l'allergie au soleil est défavorable.



- Arrêt du traitement: direct ou progressif en fonction de la durée et de la dose du traitement.
  - Si la durée du traitement est  $\leq$  1 semaine: un arrêt direct est possible.
  - Si la durée du traitement est  $\geq$  3 semaines, une réduction progressive de la dose\* est toujours préconisée.
  - Lorsque la durée du traitement est entre 1 et 3 semaines et que la dose est  $\geq$  6 mg d'équivalent méthylprednisolone par jour, une réduction progressive de la dose\* est généralement préconisée.
  - \*Réduction progressive de la dose (selon la *European Endocrine Society*)<sup>86</sup>:
    - Avant d'entamer la réduction de dose, les patients qui prennent des corticoïdes à longue durée d'action devraient dans la mesure du possible être dirigés vers un corticoïde à plus courte durée d'action.
    - Lorsque la dose quotidienne est  $\geq$  32 mg/j d'équivalent méthylprednisolone: réduction progressive par paliers de 4 à 8 mg de méthylprednisolone chaque semaine.
    - Lorsque la dose quotidienne est  $\leq$  32 mg/j d'équivalent méthylprednisolone: réduction progressive par paliers de 4 à 2 mg de méthylprednisolone chaque 1 à 4 semaines (les paliers diminuent et les intervalles augmentent au fur et à mesure que la dose quotidienne diminue).
    - Lorsque la dose physiologique est atteinte (8 mg d'équivalent méthylprednisolone) réduction de 1 mg de méthylprednisolone par semaine.

### 5.5.1. Béclométasone

La béclométasone est utilisée par voie orale dans la colite ulcéreuse (*voir 3.7*), en inhalation dans le bronchospasme (*voir 4.1*) et par voie nasale dans la rhinite allergique (*voir 17.3.2.3*).

### 5.5.2. Bétaméthasone

### 5.5.3. Budésonide

Le budésonide est utilisé par voie orale ou rectale dans des affections inflammatoires de l'intestin (*voir 3.7*), en inhalation dans le bronchospasme (*voir 4.1*) et par voie nasale dans la rhinite allergique (*voir 17.3*).

### 5.5.4. Dexaméthasone

### 5.5.5. Hydrocortisone

L'hydrocortisone (cortisol), le corticostéroïde endogène, exerce une activité minéralocorticoïde manifeste, et est surtout indiquée dans le traitement de substitution de l'insuffisance surrénale.

### 5.5.6. Méthylprednisolone

### 5.5.7. Prednisone et prednisolone

La prednisone est métabolisée par le foie en prednisolone; la prednisolone convient dès lors mieux en cas d'insuffisance hépatique. Il n'existe actuellement pas de spécialité à base de prednisone ou de prednisolone en Belgique; la prednisone et la prednisolone peuvent toutefois être prescrites en magistrale (pas de formulation FTM).

### 5.5.8. Triamcinolone

## 5.6. Hormones hypophysaires et hypothalamiques

Les gonadotrophines et l'oxytocine sont discutées dans le chapitre 6. *Gynéco-obstétrique*.



### 5.6.1. Tétracosactide

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) n'existe plus sous forme de spécialité et est remplacée par le tétracosactide, un polypeptide de synthèse, qui est utilisé surtout à des fins diagnostiques.

#### Contre-indications

- Celles des corticostéroïdes (voir 5.5.).

#### Effets indésirables

- En cas d'administrations répétées: dans l'ensemble, ceux des corticostéroïdes, y compris l'activité minéralocorticoïde (voir 5.5.).

### 5.6.2. Analogues de la vasopressine

L'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) elle-même est disponible sous forme d'arginine-vasopressine (argipressine) et est utilisée dans le traitement de l'hypotension aiguë réfractaire aux catécholamines (voir 1.9.1.). La desmopressine et la terlipressine, deux polypeptides de synthèse, analogues de la vasopressine, sont disponibles en spécialités.

#### Positionnement

- La desmopressine est le traitement de base du déficit en hormone antidiurétique (encore parfois nommé "diabète insipide") d'origine centrale<sup>87 88</sup> et a une place limitée dans certains troubles de la coagulation.<sup>89</sup>
- La desmopressine a pour indication dans le RCP l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de 5 ans. La place des médicaments dans l'énurésie nocturne est limitée.<sup>90</sup> La desmopressine peut être envisagée dans l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de 7 à 8 ans, après exclusion de toute atteinte organique.<sup>90</sup> Les effets indésirables graves possibles (entre autres l'hyponatrémie prononcée avec convulsions) doivent être pris en compte.
- La plus grande prudence s'impose également lors de l'utilisation de la desmopressine dans la nycturie chez l'adulte.<sup>88</sup> C'est encore plus particulièrement le cas chez les personnes âgées, en raison du risque d'hyponatrémie grave et de vertiges.<sup>91</sup>

#### Indications (synthèse du RCP)

- Desmopressine
  - Diabète insipide d'origine centrale.
  - Enurésie nocturne chez les enfants à partir de 5 ans après exclusion de toute atteinte organique (voir rubrique "Positionnement").
  - Formes mineures d'hémophilie A, maladie de von Willebrand ou dysfonctionnement plaquettaire, et prévention et contrôle des saignements, p.ex. en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire.
  - Nycturie par polyurie nocturne idiopathique chez l'adulte.
- Terlipressine: hémorragie par rupture de varices oesophagiennes.

#### Contre-indications

- Desmopressine: insuffisance cardiaque, traitement concomitant avec des diurétiques, insuffisance rénale (RCP). La voie nasale est contre-indiquée dans l'énurésie nocturne en raison du risque accru de rétention hydrique et d'hyponatrémie par rapport à la voie orale [voir Folia de juillet 2009].
- Terlipressine: facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

#### Effets indésirables

- Céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux.
- Hémodilution et hyponatrémie (avec convulsions), surtout en cas de doses élevées et en cas d'administration par voie nasale.



- Terlipressine: aussi allongement de l'intervalle QT (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir Intro.6.2.2.).

## Grossesse et allaitement

- Grossesse :
  - Desmopressine : il n'existe aucune preuve d'un risque accru d'anomalies congénitales. Des contractions utérines ont été rapportées avec l'utilisation intraveineuse de la desmopressine.
- Allaitement :
  - La desmopressine passe dans le lait maternel en très petites quantités. Aucun effet indésirable sur le nourrisson n'a été signalé.

## Interactions

- Rétention hydrique et hyponatrémie en cas d'association à d'autres médicaments pouvant mener à une rétention hydrique et à une hyponatrémie (p.ex. AINS, ISRS, carbamazépine).
- Terlipressine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).

## Précautions particulières

- Contrairement à la vasopressine, la desmopressine et la terlipressine n'ont pratiquement pas d'action hypertensive. Toutefois, une certaine vasoconstriction peut se manifester et la prudence s'impose en cas d'hypertension grave, de maladie coronarienne et de grossesse.

## 5.6.3. Hormones de croissance (somatotropine et analogue)

Ce chapitre concerne la somatotropine et le somatogon, un analogue de la somatotropine à longue durée d'action.

### Positionnement

- En dehors d'un déficit marqué et documenté, la place du traitement par l'hormone de croissance chez l'adulte est controversée.<sup>92</sup>
- Il y a une suspicion de risque accru de cancers après un traitement par l'hormone de croissance pendant l'enfance. Une grande étude épidémiologique de bonne qualité apporte des données rassurantes.<sup>93</sup>

### Indications (synthèse du RCP)

- Somatotropine
  - Enfant: retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance, à une insuffisance rénale chronique, au syndrome de Turner ou au syndrome de Prader-Willi.
  - Adulte: déficit sévère en hormone de croissance dans le contexte d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire avérée.
- Somatogon: retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance chez l'enfant.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (voir Intro.3.).

### Contre-indications

- Tumeurs malignes.
- Transplantation rénale.
- En cas d'usage pour stimuler la croissance: ne pas utiliser chez les enfants avec cartilages de croissance soudés.
- En cas d'usage en présence du syndrome de Prader-Willi: ne pas utiliser en cas d'obésité sévère ou affection respiratoire sévère (tel que syndrome des apnées du sommeil).



## Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Oedème, douleurs musculaires et articulaires, céphalées, syndrome du canal carpien (chez l'adulte).
- Résistance à l'insuline et hyperglycémie.
- Suspicion d'une augmentation du risque de cancer chez des adolescents et jeunes adultes ayant reçu de la somatropine pour une insuffisance hypophysaire.
- Rarement: hypertension intracrânienne bénigne.

### 5.6.4. Somatostatine et analogues

La somatostatine est un polypeptide naturel; le lanréotide, l'octréotide et le pasiréotide sont des polypeptides synthétiques qui ont des effets comparables à ceux de la somatostatine, mais dont la durée d'action est beaucoup plus longue.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Lanréotide: tumeurs carcinoïdes, acromégalie, adénomes hypophysaires thyrotropes.
- Octréotide: tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal et du pancréas, acromégalie, diarrhée chez les patients atteints du SIDA, adénomes hypophysaires thyrotropes.
- Pasiréotide: acromégalie et maladie de Cushing.
- Somatostatine: fistules du pancréas et de l'intestin, hypersécrétion provoquée par des tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal, hémorragies par rupture de varices œsophagiennes.

#### Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Troubles gastro-intestinaux, lithiase biliaire, bouffées de chaleur, bradycardie en cas d'injection trop rapide.
- Hypo- ou hyperglycémie.

## 5.7. Médicaments divers du système hormonal

Le tériparatide est discuté en 9.5.4.

### 5.7.1. Calcimimétiques

Le cinacalce et l'ételcalcétide sont des calcimimétiques qui diminuent les concentrations plasmatiques de parathormone (PTH) et de calcium en augmentant la sensibilité au calcium extracellulaire des récepteurs calciques au niveau de la parathyroïde.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients en dialyse rénale.
- Cinacalce: aussi hyperparathyroïdie primaire (lorsqu'un traitement chirurgical n'est pas possible) et hypercalcémie chez les patients atteints d'un carcinome parathyroïdien.

#### Contre-indications

- Hypocalcémie.

#### Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Myalgies, paresthésies, hypocalcémie (avec possibilité d'allongement de l'intervalle QT et aggravation d'une insuffisance cardiaque).





## Interactions

- Le cinacalcet est un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

### 5.7.2. Calcitonine

La calcitonine est une hormone polypeptidique sécrétée principalement par la glande thyroïde. Elle inhibe la résorption osseuse et contribue à la régulation de la calcémie. La spécialité disponible est une préparation synthétique à base de calcitonine de saumon.

#### Positionnement

- L'ostéoporose n'est pas une indication pour la calcitonine injectable. Dans l'ostéoporose postménopausique, la calcitonine par voie intranasale (non disponible en Belgique) a une place très limitée.<sup>94</sup> L'EMA déconseille l'usage de la calcitonine dans l'ostéoporose en raison d'un risque accru de cancer lors de traitement à long terme.<sup>95</sup>
- La place de la calcitonine dans la maladie de Paget est limitée aux situations où, si un traitement médicamenteux est nécessaire, les bisphosphonates ne sont pas tolérés ou contre-indiqués (voir 9.5.).

#### Indications (synthèse du RCP)

- Formes évolutives de la maladie de Paget.
- Hypercalcémie sévère, principalement lorsque d'autres mesures sont contre-indiquées ou inefficaces.

#### Contre-indications

- Hypocalcémie.

#### Effets indésirables

- Irritation locale après administration sous-cutanée.
- Bouffées de chaleur, paresthésies, troubles gastro-intestinaux et pollakiurie, surtout au début du traitement.
- Rarement: hypocalcémie avec tétanie, réactions d'hypersensibilité.

### 5.7.3. Pegvisomant

Le pegvisomant est un analogue de l'hormone de croissance humaine qui est modifié par la technologie recombinante en un antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Acromégalie, lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ainsi que d'autres traitements médicamenteux ne sont pas suffisamment efficaces.

#### Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Sudation, prurit, rash, céphalées, asthénie, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques, myalgies, arthralgies.

## Liste des références

1. **Domus Medica**, *Diabète sucré de type 2*, <https://ebpnet.be/fr/ebsources/384> (consulté le 2017-01-01)
2. **BMJ Best Practice**, *Diabetes type 1>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/25/management-approach> (consulté le 2023-09-08)
3. **Nathan D M ; Genuth S ; Lachin J ; Cleary P ; Crofford O ; Davis M ; Rand L ; Siebert C**, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent*



- diabetes mellitus.*, N Engl J Med, 1993, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922>
4. **DCCT/EDIC Research Group**, *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus.*, JAMA, 2002, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020338>
  5. **Quattrin Teresa ; Mastrandrea Lucy D. ; Walker Lucy S. K.**, *Type 1 diabetes*, The Lancet, 2023, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00223-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00223-4)
  6. **BMJ Best Practice**, *Types 2 diabetes in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24/management-approach> (consulté le 2023-09-08)
  7. **Domus Medica**, *Diabetes Mellitus Type 2*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/384> (consulté le 2017-01-01)
  8. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group**, *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).*, Lancet, 1998, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>[http://ac.els-cdn.com/S0140673698070196/1-s2.0-S0140673698070196-main.pdf?\\_tid=7324d5d4-0d50-11e6-bf10-00000aacb35f&acdnat=1461855166\\_f393635fd212f70fb4f49c2219e396](http://ac.els-cdn.com/S0140673698070196/1-s2.0-S0140673698070196-main.pdf?_tid=7324d5d4-0d50-11e6-bf10-00000aacb35f&acdnat=1461855166_f393635fd212f70fb4f49c2219e396)
  9. **BMJ Best Practice**, *Type 2 diabetes in adults>Summary*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24> (consulté le 2023-10-13)
  10. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Overview and Recommendations>Management>Glucose-lowering Medications*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-B96C41AD-6FA4-4177-80F2-46E4E55D2165> (consulté le 2023-09-24)
  11. **BMJ Best Practice**, *Diabetic kidney disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/530/management-approach> (consulté le 2024-06-03)
  12. **Emdin C. A. ; Rahimi K. ; Neal B. ; Callender T. ; Perkovic V. ; Patel A.**, *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*, JAMA, 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668264>
  13. **Bangalore S. ; Fakheri R. ; Toklu B. ; Messerli F. H.**, *Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials*, BMJ, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868137>
  14. **Navaneethan S. D. ; Zoungas S. ; Caramori M. L. ; Chan J. C. N. ; Heerspink H. J. L. ; Hurst C. ; Liew A. ; Michos E. D. ; Olowu W. A. ; Sadusky T. ; Tandon N. ; Tuttle K. R. ; Wanner C. ; Wilkens K. G. ; Craig J. C. ; Tunnicliffe D. J. ; Tonelli M. ; Cheung M. ; Earley A. ; Rossing P. ; de Boer I. H. ; Khunti K.**, *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update*, Ann Intern Med, 2023, <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M22-2904>
  15. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Diagnosis>Differential Diagnosis,Other Forms of Diabetes*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-EDC2AD7F-D86D-4CD5-B8CA-3F55B938D069> (consulté le 2023-09-24)
  16. **BMJ Best Practice**, *Gestational diabetes mellitus>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/665/management-approach> (consulté le 2024-02-13)
  17. **Dunne Fidelma ; Newman Christine ; Alvarez-Iglesias Alberto ; Ferguson John ; Smyth Andrew ; Browne Marie ; O'Shea Paula ; Devane Declan ; Gillespie Paddy ; Bogdanet Delia ; Kgosidialwa Oratile ; Egan Aoife ; Finn Yvonne ; Gaffney Geraldine ; Khattak Aftab ; O'Keefe Derek ; Liew Aaron ; O'Donnell Martin**, *Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2023, <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19869><https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2810387>[https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2810387/jama\\_dunne\\_2023\\_oi\\_230115\\_1696255137.74392.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2810387/jama_dunne_2023_oi_230115_1696255137.74392.pdf)
  18. **Vijan Sandeep ; Sussman Jeremy B ; Yudkin John S ; Hayward Rodney A**, *Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus.*, JAMA Intern Med, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979148>
  19. **American Diabetes Association Professional Practice Committee**, *13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025.*, Diabetes Care, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39651977>
  20. **Dynamed**, *Insulin Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/insulin->



- management#GUID-1C4E6B71-0F9D-46E6-91B8-7D42F255B972 (consulté le 2023-09-24)
21. **Munshi M. N. ; Slyne C. ; Segal A. R.**, *Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycémie*, JAMA Int Med, 2016
  22. **Rédaction Prescrire**, *Insuline glargine à 300 U/ml (Toujeo)*, La Revue Prescrire, 2016
  23. **Dynamed**, *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/polycystic-ovary-syndrome-pcos#OVERVIEW\\_MANAGEMENT](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/polycystic-ovary-syndrome-pcos#OVERVIEW_MANAGEMENT) (consulté le 2023-09-24)
  24. **Dynamed**, *Management of Infertility Associated With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-infertility-associated-with-polycystic-ovary-syndrome-pcos#TOPIC\\_GQH\\_52S\\_DGB](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-infertility-associated-with-polycystic-ovary-syndrome-pcos#TOPIC_GQH_52S_DGB) (consulté le 2023-09-25)
  25. **BMJ Best Practice**, *Metabolic Syndrome>Management>Treatment Algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/212/treatment-algorithm#!> (consulté le 2023-10-05)
  26. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults, Overview and Recommendations, Management, Glucose-lowering Medications*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults> (consulté le 2023-09-25)
  27. **White W.B. ; Cannon C.P. ; Heller S.R. ; Nissen S.E. ; Bergenstal R.M. ; Bakris G L. ; Perez A.T. ; Fleck P.R. ; Mehta C.R. ; Kupfer S. ; Wilson C. ; Cushman W.C. ; Zannad F.**, *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*, N Engl J Med, 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602><http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1305889>
  28. **Scirica B.M. ; Bhatt D.L. ; Braunwald E. ; Steg P.G. ; Davidson J. ; Hirshberg B. ; Ohman P. ; Frederich R. ; Wiviott S.D. ; Hoffman E.B. ; Cavender M.A. ; Udell J.A. ; Desai N.R. ; Mosenson O. ; McGuire D.K. ; Ray K.K. ; Leiter L.A. ; Raz I.**, *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*, N Engl J Med, 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601><http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1307684>
  29. **Green J. B. ; Bethel M. A. ; Armstrong P. W. ; Buse J. B. ; Engel S. S. ; Garg J. ; Josse R. ; Kaufman K. D. ; Koglin J. ; Korn S. ; Lachin J. M. ; McGuire D. K. ; Pencina M. J. ; Standl E. ; Stein P. P. ; Suryawanshi S. ; Van de Werf F. ; Peterson E. D. ; Holman R. R. ; Tecos Study Group**, *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984>
  30. **Marso S. P. ; Daniels G. H. ; Brown-Frandsen K. ; Kristensen P. ; Mann J. F. ; Nauck M. A. ; Nissen S. E. ; Pocock S. ; Poulter N. R. ; Ravn L. S. ; Steinberg W. M. ; Stockner M. ; Zinman B. ; Bergenstal R. M. ; Buse J. B. ; Leader Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators**, *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>
  31. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach> (consulté le 2023-09-18)
  32. **Elmaleh-Sachs Arielle ; Schwartz Jessica L. ; Bramante Carolyn T. ; Nicklas Jacinda M. ; Gudzone Kimberly A. ; Jay Melanie**, *Obesity Management in Adults: A Review*, JAMA, 2023, <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897>[https://watermark.silverchair.com/jama\\_elmalehsachs\\_2023\\_rv\\_230020\\_1700158766.59801.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAA1swggNXBgkqhkiG9w0BBwagggNIMIIDRAIBADCCAz0GCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMqj\\_xq7B3bo4rA9WXAqEQgIIDDgk8YbuLElqQ9gYhMTHhOkjUSUL4YrOKLalncX6YOOexFyvIgyJyYT8pbLrFtm\\_ivN9M8hzsoe3xXGPIb6-6\\_BXUGSvWzgvPb0C945UNC1TOFcPYZBfk\\_4j1q89w9gZMMslBeHtsaooHr2hWelfyKITSeq\\_KDqXRQ9ItAta vjZLChH3\\_mt9HcIt8NAeDnj5JGhi8DTiJzWl0f3pWBZ5IFVEQyL5E68saZ6skw7TksWn00\\_ZVHwHkd9pQBk51OAnJp3l2o0I3\\_7YfQWof9hyzNLU4t5YAwMhXmRdXBHMHth0beVwx\\_GO5JrJUDknFR-WJN2lxvWpc2rW75FvhcbXwklpcJas1VJ7b10ZVbpfPOPYPbf5nV\\_9Zs\\_Knf9ENLGnhEEj3FJuhlo6lxsNpGso-EwRcUKrRA9PX-P7Yjtip6332SlwWG1b86dWbnnbYv3wCHOMOJnnZ5cweBxgi0VaPFDYtVCPabnhRNAIcfJRW7QYk9G293tDci zK-BwWcA50uSospX1pBLD-f57SkovVU3mhyE4craCJmRafejrw9piF9nCU7TMJnFetsEkk0Gnt0pHkCZ20iOFAxdX2IO4X4Qdg9C7sVPwA8](https://watermark.silverchair.com/jama_elmalehsachs_2023_rv_230020_1700158766.59801.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1swggNXBgkqhkiG9w0BBwagggNIMIIDRAIBADCCAz0GCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMqj_xq7B3bo4rA9WXAqEQgIIDDgk8YbuLElqQ9gYhMTHhOkjUSUL4YrOKLalncX6YOOexFyvIgyJyYT8pbLrFtm_ivN9M8hzsoe3xXGPIb6-6_BXUGSvWzgvPb0C945UNC1TOFcPYZBfk_4j1q89w9gZMMslBeHtsaooHr2hWelfyKITSeq_KDqXRQ9ItAta vjZLChH3_mt9HcIt8NAeDnj5JGhi8DTiJzWl0f3pWBZ5IFVEQyL5E68saZ6skw7TksWn00_ZVHwHkd9pQBk51OAnJp3l2o0I3_7YfQWof9hyzNLU4t5YAwMhXmRdXBHMHth0beVwx_GO5JrJUDknFR-WJN2lxvWpc2rW75FvhcbXwklpcJas1VJ7b10ZVbpfPOPYPbf5nV_9Zs_Knf9ENLGnhEEj3FJuhlo6lxsNpGso-EwRcUKrRA9PX-P7Yjtip6332SlwWG1b86dWbnnbYv3wCHOMOJnnZ5cweBxgi0VaPFDYtVCPabnhRNAIcfJRW7QYk9G293tDci zK-BwWcA50uSospX1pBLD-f57SkovVU3mhyE4craCJmRafejrw9piF9nCU7TMJnFetsEkk0Gnt0pHkCZ20iOFAxdX2IO4X4Qdg9C7sVPwA8)



- PGSkREB-  
TEbYEnNnShl4WLLjcwihL4RhrpEPRE9LxJafJx3jJ9\_a5BWoOMtw54vGU7EHV6o60gEdBFEklcPSezgayZn5eGy  
a-  
5dAfpScHfvxvW\_JqDCgOYXs6y25NJEpaxVOwt6LaG0qQmsAkYf5XXi45\_5gwsiz2LNPVxSUNJIKJt5Lwi2zWb  
H9DPXoK7btM9PVBAIO4rZVZHyDYXDf5ijROfSUN3OYvNOh\_KH3Rh95xjmuOVBzX67yao7M1Q-jN1fv5-  
QLFAR5WBXfDVUAKYDsZ9W6VduatIFSQMuxARTJVCaatIrbglLQZhzinwRvNZLO\_6xIkQlb0uireH3\_0ZoH3BG  
p0BtFQEWCIKxv-ecu8SiUNHcLBW4ssvvQXBNWUXSLLNMrB7hFPCfHG3z1aiDoTqBqfs\_xaHfdyYq-  
hZ\_JnXtHy9
33. **De Conick L. ; Vanhoof E. ; Van Cauwenbergh S.**, *Guide de pratique clinique sur la prise en charge multimodale de l'obésité chez l'adulte*, WOREL, 2024
34. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach> (consulté le 2024-02-02)
35. **Gudzune K. A. ; Kushner R. F.**, *Medications for Obesity: A Review*, JAMA, 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39037780>
36. **le Roux Carel W. ; Astrup Arne ; Fujioka Ken ; Greenway Frank ; Lau David C. W. ; Van Gaal Luc ; Ortiz Rafael Violante ; Wilding John P. H. ; Skjøth Trine V. ; Manning Linda Shapiro ; Pi-Sunyer Xavier**, *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial*, The Lancet, 2017, [http://ac.els-cdn.com/S0140673617300697/1-s2.0-S0140673617300697-main.pdf?\\_tid=b4f2096c-08c4-11e7-a52b-00000aab0f01&acdnat=1489502840\\_d731208049022b3599564d8ba9a58534](http://ac.els-cdn.com/S0140673617300697/1-s2.0-S0140673617300697-main.pdf?_tid=b4f2096c-08c4-11e7-a52b-00000aab0f01&acdnat=1489502840_d731208049022b3599564d8ba9a58534)
37. **NICE**, *Liraglutide for managing overweight and obesity*, NICE Technology appraisal guidance, 2020
38. **Mahase Elisabeth**, *Semaglutide may provide sustained weight loss for at least four years, study reports*, BMJ, 2024, <https://www.bmj.com/content/bmj/385/bmj.q1113.full.pdf>
39. **Henning Bliddal ; Harold Bays ; Sébastien Czernichow ; Joanna Uddén Hemmingsson ; Jøran Hjelmæsæth ; Thomas Hoffmann Morville ; Anna Koroleva ; Jesper Skov Neergaard ; Patricia Vélez Sánchez ; Sean Wharton ; Alicja Wizert ; Lars E. Kristensen**, *Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis*, N Engl J Med, 2024, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2403664>
40. **Knop Filip K. ; Aroda Vanita R. ; do Vale Ruben D. ; Holst-Hansen Thomas ; Laursen Peter N. ; Rosenstock Julio ; Rubino Domenica M. ; Garvey W. Timothy**, *Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2023, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01185-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6) | <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623011856?via%3Dihub>
41. **Khan Sadiya S. ; Ndumele Chiadi E. ; Kazi Dhruv S.**, *Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists*, JAMA, 2024, <https://doi.org/10.1001/jama.2024.22284> | [Version : 04/11/2025](https://watermark.silverchair.com/jama_khan_2024_vp_240154_1730934453.89139.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA04wggNKBgkqhkiG9w0BBwaggM7MIIDNwIBADCCAzAGCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMsFEEDLgG4EbSf9KAgEQgIIDAXrdQ2vJiGPJafLd0X1dKWCW-qsjLcdlvAKjes9Uej18hPJqLLpcQlKUTCfQvZbGdDi4u9W9kAj80Dh58dDsuEkNvoZ_yfmi5EU4WrGAC4gwb6rod_pHkkcytNwlCQBelOcnKMQ6TViRdXODqDOSz8nSMggjm5WX4sk4Qhis-nEZc_ZQn3Jdz5ua2qVEBm6XYVn_Ta4LQgleJjof_6UKp27t1a7BAUMwS3hfSNlhbYeu5te5tJB4z3cKVrQ7bMhEZPyYzEH5ocl-mYMX8KEgtvDtvTJCCnr-yZdJobCHFa3ANRZVH6f9A7XxQ8s7vuH8q3aZVREK4TG8-NeBp7W0LRP9nsZk9YJtKCnFZpFMjRp9ZwQVu8YixTCJku85jySKLUIqN08qOPSYFly8GhUhHECq4-w0pW4g4sH2Y8-CYmRCLQBJ7fsMwEw85jml_g2QforrksWajupQUfjloFPhC7lHwgaUO-Q3CAq3NDK4Fqqa34SQVkw3nLagsx5vLudqkzGCGfCwDaEk-E6km9JlOQpdFwl7z9_iaeZnRDHm_dA4PBs4hJIAHuqMOB-A-CY7isWllgeOhxK2mawMZ-ca7SQjJLZUZjLqGVqx0vhhyVTVDpM4u_IHuZmYw-JvvpqXZSpqnCCg1qpe-dFzOK-h9hl7piZ2ti_8kHEA5zlvQH4jnB0QNGe0oPhi5GUS1tuJn5UxKEAUXIEomhkk0HlXjuZVAYYseZcxJTHlg2JWyg h-XbuNX9Ywip11GkMNGFhEmfms-Zb_0VExxQySn_vmTTpxyegXvJSZxDjCIUyE4kFKgJVkiE4TfUOxHa6jdVLzrt_eiU-</a></p></div><div data-bbox=)



7vB5FbOoBUGWgRn0dYvcZPXtbbBgEpStinRbli3QH1aipMH-  
OcnpDfrzuLEva3ysLxWF8G27QorfvJEpUxRP2jOEfg3NxD-  
wOXEjzNA3lj9Gi9hyc4iSvpCZItbSDuwV1ithFO8TkxH4csxNwCpQVgPNwLoaQiiain1HfHKDUNvhqg5vBJhe  
SOaE

42. **Atul Malhotra ; Ronald R. Grunstein ; Ingo Fietze ; Terri E. Weaver ; Susan Redline ; Ali Azarbarzin ; Scott A. Sands ; Richard J. Schwab ; Julia P. Dunn ; Sujatro Chakladar ; Mathijs C. Bunck ; Josef Bednarik**, *Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity*, N Engl J Med, 2024, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404881>
43. **Milton Packer ; Michael R. Zile ; Christopher M. Kramer ; Seth J. Baum ; Sheldon E. Litwin ; Venu Menon ; Junbo Ge ; Govinda J. Weerakkody ; Yang Ou ; Mathijs C. Bunck ; Karla C. Hurt ; Masahiro Murakami ; Barry A. Borlaug**, *Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity*, N Engl J Med, 2025, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2410027><https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2410027?download=true>
44. **NICE**, *Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity*, NICE Technology appraisal guidance, 2017
45. **EMA**, *EMA concludes review of weight management medicine Mysimba*, 2025
46. **Dynamed**, *Obesity in Adults>Management>Medications*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/obesity-in-adults#MEDICATIONS> (consulté le 2024-03-25)
47. **Claudia K. Fox ; Margarita Barrientos-Pérez ; Eric M. Bomberg ; John Dcruz ; Inge Gies ; Nina M. Harder-Lauridsen ; Muhammad Yazid Jalaludin ; Kushal Sahu ; Petra Weimers ; Thomas Zueger ; Silva Arslanian**, *Liraglutide for Children 6 to <12 Years of Age with Obesity - A Randomized Trial*, N Engl J Med, 2024, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407379>
48. **Kelly A. S. ; Auerbach P. ; Barrientos-Perez M. ; Gies I. ; Hale P. M. ; Marcus C. ; Mastrandrea L. D. ; Prabhu N. ; Arslanian S. ; N. N. Trial Investigators**, *A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity*, N Engl J Med, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32233338>[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916038?url\\_ver=Z39.88-2003&amp;rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&amp;rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916038?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1916038?articleTools=true>
49. **Weghuber Daniel ; Barrett Timothy ; Barrientos-Pérez Margarita ; Gies Inge ; Hesse Dan ; Jeppesen Ole K. ; Kelly Aaron S. ; Mastrandrea Lucy D. ; Sørrig Rasmus ; Arslanian Silva**, *Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity*, N Engl J Med, 2022, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208601><https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2208601?articleTools=true>
50. **Dynamed**, *Hypothyroidism in Adults>Overview and Recommendations>Management*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hypothyroidism-in-adults#OVERVIEW\\_MANAGEMENT](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hypothyroidism-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT) (consulté le 2023-09-28)
51. **Dynamed**, *Nontoxic Multinodular Goiter>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/nontoxic-multinodular-goiter#MANAGEMENT> (consulté le 2023-09-28)
52. **BMJ Best Practice**, *Obesity in Adults>Management>Treatment Algorithm>Thyroid hormone*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/treatment-algorithm> (consulté le 2023-09-18)
53. **Dynamed**, *Thyroid Replacement Therapy*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/thyroid-replacement-therapy#GUID-C5C9F5F6-EC75-406C-9C36-094B79A335ED> (consulté le 2023-09-28)
54. **Stott David J. ; Rodondi Nicolas ; Kearney Patricia M. ; Ford Ian ; Westendorp Rudi G.J. ; Mooijaart Simon P. ; Sattar Naveed ; Aubert Carole E. ; Aujesky Drahomir ; Bauer Douglas C. ; Baumgartner Christine ; Blum Manuel R. ; Browne John P. ; Byrne Stephen ; Collet Tinh-Hai ; Dekkers Olaf M. ; den Elzen Wendy P.J. ; Du Puy Robert S. ; Ellis Graham ; Feller Martin ; Floriani Carmen ; Hendry Kirsty ; Hurley Caroline ; Jukema J. Wouter ; Kean Sharon ; Kelly Maria ; Krebs Danielle ; Langhorne Peter ; McCarthy Gemma ; McCarthy Vera ; McConnachie Alex ; McDade Mairi ; Messow Martina ; O'Flynn Annemarie ; O'Riordan David ; Poortvliet Rosalinde K.E. ; Quinn Terence J ; Russell Audrey ; Sinnott Carol ; Smit Jan W.A. ; Van Dorland H. Anette ;**



- Walsh Kieran A. ; Walsh Elaine K. ; Watt Torquil ; Wilson Robbie ; Gussekloo Jacobijn, *Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism*, New England Journal of Medicine, 2017, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603825>
55. **Dynamed**, *Treatment of Infertility in Women>Assisted Reproductive Technology (ART)>ART in women with thyroid disease*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/treatment-of-infertility-in-women#GUID-4ED0E128-939D-4C9E-8684-64C2CA26C7F5> (consulté le 2023-09-28)
  56. **Taylor Peter N. ; Medici Marco M. ; Hubalewska-Dydejczyk Alicja ; Boelaert Kristien**, *Hypothyroidism*, The Lancet, 2024, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3)
  57. **BMJ Best Practice**, *Thyroid function testing*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1121/details> (consulté le 2025-03-18)
  58. **Dynamed**, *Thyrotropin Alfa>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/thyrotropin-alfa> (consulté le 2023-09-28)
  59. **BMJ Best practice**, *Grave's disease>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach> (consulté le 2023-09-13)
  60. **Chaker Layal ; Cooper David S. ; Walsh John P. ; Peeters Robin P.**, *Hyperthyroidism*, The Lancet, 2024, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02016-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02016-0)<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623020160?via%3Dihub>
  61. **Dynamed**, *Graves Disease in Adults>Overview and Recommendations>Management*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/graves-disease-in-adults#OVERVIEW\\_MANAGEMENT](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/graves-disease-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT) (consulté le 2023-09-28)
  62. **Dynamed**, *Toxic Thyroid Adenoma>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/toxic-thyroid-adenoma#MANAGEMENT> (consulté le 2023-09-28)
  63. **BMJ Best Practice**, *Subacute thyroiditis > Management > Approach > Hyperthyroid (thyrotoxic) phase*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/812/management-approach> (consulté le 2023-09-08)
  64. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Major Types of Thyroiditis*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#MAJOR\\_TYPES\\_OF\\_THYROIDITIS](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#MAJOR_TYPES_OF_THYROIDITIS) (consulté le 2023-09-28)
  65. **BMJ Best Practice**, *Toxic thyroid adenoma>Management>Approach>Symptomatic treatment*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34> (consulté le 2023-10-05)
  66. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Graves Disease*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#TREATMENT\\_OVERVIEW](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#TREATMENT_OVERVIEW) (consulté le 2023-09-28)
  67. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Overview and Recommendations*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#GUID-59CE03F3-B346-41DB-A7F4-50010F77147A> (consulté le 2023-09-28)
  68. **BMJ Best Practice**, *Toxic Thyroid Adenoma>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34> (consulté le 2023-10-05)
  69. **BMJ Best Practice**, *Toxic multinodular goitre>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/714> (consulté le 2023-10-05)
  70. **BMJ Best Practice**, *Graves disease>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach> (consulté le 2023-10-05)
  71. **BMJ Best Practice**, *Thyroid cancer>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/263/management-approach> (consulté le 2023-10-05)
  72. **BMJ Best Practice**, *Anabolic steroid use disorder*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/987> (consulté le 2023-10-05)
  73. **Dynamed**, *Testosterone Therapy in Male Adults>Overview and Recommendations>Management*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/testosterone-therapy-in-male-adults#MANAGEMENT\\_RECOMMENDATIONS](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/testosterone-therapy-in-male-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS) (consulté le 27/09/2023)
  74. **Schwenk T.**, *Characteristics of Drug-Induced Liver Injury from Anabolic Steroids and Selective Androgen-Receptor Modulators*, NEJM J Watch, 2024



75. **Lincoff A. Michael ; Bhasin Shalender ; Flevaris Panagiotis ; Mitchell Lisa M. ; Basaria Shehzad ; Boden William E. ; Cunningham Glenn R. ; Granger Christopher B. ; Khera Mohit ; Thompson Ian M. ; Wang Qiuqing ; Wolski Kathy ; Davey Deborah ; Kalahasti Vidyasagar ; Khan Nader ; Miller Michael G. ; Snabes Michael C. ; Chan Anna ; Dubcenco Elena ; Li Xue ; Yi Tingting ; Huang Bidan ; Pencina Karol M. ; Trivison Thomas G. ; Nissen Steven E., Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy, N Engl J Med, 2023, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215025>**
76. **NICE, Prostate cancer: diagnosis and management, NICE Guideline, 2021**
77. **Dynamed, Hirsutism and Virilization>Overview and Recommendations>Management, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hirsutism-and-irilization> (consulté le 2023-09-27)**
78. **Dynamed, Hirsutism and Virilization>Diagnosis>Making the Diagnosis, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hirsutism-and-irilization#GUID-3D6E8025-4DA9-4275-93E1-DC063B739C5D> (consulté le 2023-09-27)**
79. **Dynamed, Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Management of Acne in PCOS>Recommendations for Management of Acne in PCOS, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-polycystic-ovary-syndrome-pcos#GUID-47973783-DCB9-4B15-A16C-C8B23ECDC86E> (consulté le 2023-09-27)**
80. **EMA, PRAC non-interventional imposed PASS final study report assessment report - Cyproterone/ethinylestradiol, 2016, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cyproteroneethinylestradiol-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emeahnpsrj0006\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cyproteroneethinylestradiol-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emeahnpsrj0006_en.pdf)**
81. **Prescrire Rédaction, Corticothérapie orale prolongée. Des repères pour diminuer le risque d'effets indésirables graves, La Revue Prescrire, 2023**
82. **BMJ Best Practice, Primary adrenal insufficiency>Management>Approach> Long-term replacement therapy for primary adrenal insufficiency, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/56/management-approach> (consulté le 2023-10-05)**
83. **BMJ Best Practice, Anaphylaxis>Management>Recommendations, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/management-recommendations> (consulté le 2023-10-05)**
84. **BMJ Best Practice, Cushing syndrome>Diagnosis>Investigations, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/205/investigations> (consulté le 2023-10-05)**
85. **BMJ Best Practice, Congenital adrenal hyperplasia>Management>Approach> Maintenance therapy, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/699/management-approach> (consulté le 2023-10-01)**
86. **Beuschlein Felix ; Else Tobias ; Bancos Irina ; Hahner Stefanie ; Hamidi Oksana ; van Hulsteijn Leonie ; Husebye Eystein S ; Karavitaki Niki ; Prete Alessandro ; Vaidya Anand ; Yedinak Christine ; Dekkers Olaf M, European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency., Eur J Endocrinol, 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38714321>**
87. **BMJ Best Practice, Diabetes Insipidus>Management>Treatment algorithm>Chronic central DI, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/288/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-05)**
88. **Rédaction Prescire, Desmopressine : anticiper les intoxications par l'eau, La Revue Prescrire, 2024**
89. **Dynamed, Desmopressin>Dosing/Administration>Adult Dosing, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/desmopressin> (consulté le 2023-10-05)**
90. **BMJ Best Practice, Enuresis, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/690> (consulté le 2023-10-05)**
91. **Dynamed, Desmopressin, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/desmopressin> (consulté le 2023-10-05)**
92. **Yuen Kevin C J ; Biller Beverly M K ; Radovick Sally ; Carmichael John D ; Jasim Sina ; Pantalone Kevin M ; Hoffman Andrew R, AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE., Endocr Pract, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31760824>**
93. **Tidblad Anders ; Bottai Matteo ; Smedby Karin E ; Albertsson-Wikland Kerstin ; Sävendahl Lars, Long-term**



- risk of neoplastic events after childhood growth hormone treatment: a population-based cohort study in Sweden.*, Front Endocrinol (Lausanne), 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38505755>
94. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach> (consulté le 2023-12-20)
95. **EMA**, *European Medicines Agency recommends limiting longterm use of calcitonin medicines Intranasal formulation for osteoporosis treatment to be withdrawn; new restriction to indication for injectable use in Paget's disease.*, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-limiting-long-term-use-calcitonin-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-limiting-long-term-use-calcitonin-medicines_en.pdf)