



5. Système hormonal

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

5.1. Diabète

Ce chapitre reprend les médicaments suivants:

- les insulines
- la metformine
- les sulfamidés hypoglycémiants
- les glinides
- les glitazones
- les analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)
- les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)
- les gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)
- l'acarbose
- 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.
- L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) est exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale ou en mmol/mol. L'HbA1c est un bon prédicteur des complications microvasculaires du diabète (type 1 et 2) mais semble moins performant pour prédire le risque cardio-vasculaire dans le diabète de type 2.
- 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.
 - 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 et étude EDIC). La surveillance continue de la glycémie (*sensor augmented insulin therapy*) est de plus en plus utilisée.
- Diabète de type 2
 - Voir la Fiche de transparence "Prise en charge du diabète de type 2" et Folia de mai 2019.
 - Le diabète de type 2 (plus de 90% des patients diabétiques) associe le plus souvent diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas et résistance accrue à l'insuline. Le traitement doit être adapté au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Lorsque le diagnostic est posé précocement, l'étape initiale qui consiste à adapter le style de vie (modification des habitudes alimentaires, perte de poids et activité physique régulière) s'avère généralement suffisante. Une perte de poids, même limitée de 5 à 10% et l'activité physique améliorent le contrôle glycémique. L'adaptation du style de vie garde



toute son importance, tout au long de l'évolution de la maladie.

- Un contrôle strict de la glycémie diminue le risque de certaines complications microvasculaires. L'effet d'un contrôle strict 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 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. Un bénéfice sur des critères d'évaluation macrovasculaires a été montré 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, les bénéfices à long terme sur la morbidité et la mortalité ne sont pas prouvés. La sécurité cardio-vasculaire a été démontrée pour les analogues du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP4 et les gliflozines.
- Lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré, la metformine est le premier choix tant chez les patients obèses que non obèses. La metformine a un effet favorable démontré sur les complications micro- et macrovasculaires, elle n'entraîne pas de prise de poids, n'est pas associée à un risque significatif d'hypoglycémie et est peu coûteuse.
- 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) ou éventuellement la pioglitazone sont des alternatives.
- En cas de contrôle glycémique insuffisant avec la metformine en monothérapie, il convient d'associer un deuxième antidiabétique. 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. L'association avec l'acarbose ne se fait que rarement en raison de sa mauvaise tolérance gastro-intestinale. L'association avec la pioglitazone n'est pas un premier choix, étant donné ses effets indésirables.
- Lorsque le contrôle glycémique reste insuffisant sous bithérapie, on peut ajouter un troisième antidiabétique.
- 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. Les analogues du GLP-1, contrairement à l'insuline, entraînent une perte de poids et n'induisent que peu de risque d'hypoglycémie.
- On ne dispose pas d'études comparatives rigoureuses sur les effets à long terme d'associations d'antidiabétiques.
- Un taux d'HbA1c d'environ 7% (53 mmol/mol) est recommandé comme valeur cible dans la plupart des directives. 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). 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.
- Chez certains patients diabétiques de type 2 avec un BMI > 35 kg/m², une chirurgie bariatrique peut être envisagée. 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.
- En ce qui concerne l'usage des antidiabétiques en période de Ramadan, voir *Folia d'avril 2016*.
- 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 diabetes of the



young) ou diabète secondaires.

Effets indésirables

- Hypoglycémie, surtout avec l'insuline, et dans une moindre mesure avec les sulfamidés hypoglycémiantes et les glinides. Le risque est majoré en cas d'insuffisance rénale et en cas d'association de plusieurs médicaments hypoglycémiantes. La répétition de malaises hypoglycémiques graves et surtout de comas hypoglycémiques, peut être responsable de complications cardio-vasculaires et neurologiques graves ou d'accidents.

Grossesse et allaitement

- En ce qui concerne la grossesse et le diabète, voir *Folia de décembre 2020*.
- 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.
 - **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, néanmoins certaines recommandations proposent de donner de la metformine en première intention. Un traitement avec le glibenclamide (un sulfamidé hypoglycémiant) est parfois proposé dans le diabète gestationnel, mais à réserver aux situations où la metformine et/ou l'insuline ne sont pas souhaitables [voir *Folia de décembre 2020*].
- La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en période d'allaitement. Pour le glibenclamide il existe quelques données rassurantes; pour les autres antidiabétiques, on ne dispose pas de données concernant l'allaitement.

Interactions

- En cas d'association de plusieurs antidiabétiques: risque augmenté d'hypoglycémie.
- En cas d'association aux β -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.
- La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques.
- 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 durée d'action.

Positionnement

- Voir 5.1.



- Il n'est pas prouvé que les analogues insuliniques entraînent un meilleur contrôle du taux d'HbA1c ou un pronostic à long terme plus favorable que les insulines humaines, mais ils provoqueraient moins d'hypoglycémies, surtout chez les diabétiques de type 1.
- 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 doivent être 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 ou une grossesse.
- L'insulinothérapie doit être guidée autant que possible par un autocontrôle de la glycémie et accompagnée d'une éducation intensive sur le diabète.
- 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 permanente ou temporaire (déséquilibre aigu du diabète en cas de chirurgie, traumatisme, infection grave, ...).
- 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.*

Interactions

- *Voir 5.1.*
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs en cas d'association avec des β -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 isophanes) 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.

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 un quart d'heure ou juste avant le repas, pendant le repas ou en fin de repas (voir RCP). Lorsque la prise de nourriture est imprévisible, 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 en cas d'administration incorrecte avec une seringue à insuline.

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 à faible teneur en zinc.

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 en comparaison aux insulines à durée d'action intermédiaire (*voir Folia de mars 2022*).

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 insuliniq ue 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 insuliniq ue à durée d'action ultrarapide

Ces mélanges contiennent un analogue insuliniq ue 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 insuliniq ue endogène.

Positionnement

- *Voir 5.1.*
- La metformine représente, en complément des mesures hygiéno-diététiques, le traitement de premier choix du diabète de type 2 en raison de sa bonne efficacité sur le contrôle glycémique et ses effets bénéfiques sur les événements cardiovasculaires.
- 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 hypoglycémiant s et aux glitazones, la metformine n'entraîne pas de prise de poids.
- La metformine est aussi utilisée dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques, avec des résultats contradictoires sur la fertilité, et est aussi proposée dans l'insulinorésistance sans diabète; 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, 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.
- Rarement: hypoglycémie; acidose lactique, souvent fatale, surtout chez les personnes à risque (*voir la rubrique "Précautions particulières"*); déficience en vitamine B avec possibilité d'anémie pernicieuse en cas de traitement prolongé.

Grossesse et allaitement

- *Voir 5.1.*
- Chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, la metformine peut être poursuivie pendant le premier trimestre de la grossesse afin de diminuer le risque d'avortement.

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 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 hypoglycémifiants

Les sulfamidés hypoglycémifiants 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 glipizide est retiré du marché depuis novembre 2020.



Positionnement

- Voir 5.1.
- Les sulfamidés hypoglycémisants sont une option thérapeutique en cas d'efficacité insuffisante de la metformine ou de contre-indication à celle-ci. On choisira de préférence les préparations à courte durée d'action en raison d'un risque plus faible d'hypoglycémie.
- Les sulfamidés hypoglycémisants diminuent les complications microvasculaires du diabète de type 2 mais pas les complications macrovasculaires.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- Acidocétose.
- Allergie aux sulfamidés.
- Combinaison avec des glinides.
- Glibenclamide, gliclazide, glimépiride et glipizide: 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].

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs en cas d'association aux β -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 hypoglycémisants 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 indépendamment des repas.

5.1.4. Glinides

Les glinides ont une structure différente de celle des sulfamidés hypoglycémisants 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 hypoglycémisants et sa durée d'action est plus courte. Ceci entraîne parfois un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale, mais la pertinence clinique n'est pas claire.
- 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 hypoglycémisants.
- 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.

Interactions

- Voir 5.1.
- Risque accru d'hypoglycémie et diminution des symptômes subjectifs en cas d'association aux β -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 1c. 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 [voir *Folia de mai 2013*].

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque ou antécédents.
- Cancer de la vessie ou antécédents.
- 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.

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.
- Le dépistage de l'hématurie, dans le cadre de l'analyse urinaire de routine chez le patient diabétique, est indiqué en raison du risque de cancer vésical.

5.1.6. Analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)

Le dulaglutide, l'exénatide, le liraglutide, le lixisénatide 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 α du pancréas, et en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β .

Positionnement

- Voir 5.1.
- Les analogues du GLP-1 sont généralement utilisés en association à d'autres médicaments



hypoglycémiant. Contrairement à l'insuline, leur utilisation s'accompagne d'une diminution du poids corporel.

- 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*].
- Certains analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide, sémaglutide injectable) ont un effet favorable sur le critère combiné mortalité CV, 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 février 2017, Folia de mai 2019 et Folia de décembre 2019*].
- Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, l'utilisation d'analogues du GLP-1 peut être envisagée chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels).
- 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*].
- Le liraglutide et le sémaglutide sont aussi utilisés (à une dose plus élevée) dans le contrôle du poids chez l'adulte obèse (indication non reprise dans le RCP pour le sémaglutide – situation au 1/2/2022) [voir 20.2.2.].

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: aussi contrôle du poids chez l'adulte obèse (en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique).

Contre-indications

- Acidocétose.

Effets indésirables

- Réaction au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Hypoglycémie, surtout en association à un sulfamidé hypoglycémiant et/ou à une insuline basale.
- Troubles gastro-intestinaux fréquents, risque légèrement accru de pancréatite et d'obstruction intestinale; lithiase biliaire.
- Exénatide: formation d'anticorps (la signification clinique n'est pas claire).
- Sémaglutide: augmentation possible du risque de rétinopathie diabétique (formes orale et injectable).

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- Ralentissement de la vidange gastrique avec modification possible de la vitesse d'absorption d'autres médicaments.
- Sémaglutide par voie orale: augmentation de l'absorption d'autres médicaments, dont la lévothyroxine (voir aussi la rubrique "Précautions particulières").

Précautions particulières

- Intervention chirurgicale programmée: il est recommandé de suspendre l'administration le jour même (pour les formes quotidiennes) et jusqu'à une semaine avant (pour les formes hebdomadaires).



- Une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant ou de l'insuline basale doit être envisagée en cas d'association, pour réduire le risque d'hypoglycémie.
- Dulaglutide, exénatide hebdomadaire, liraglutide quotidienne et sémaglutide per os : prudence lors de la réduction de l'insuline: une diminution trop rapide de la dose 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, il est préférable de ne pas les utiliser dans ces situations.
- Sémaglutide par voie orale: contient un excipient (salcaprozate de sodium) susceptible d'augmenter l'absorption d'autres médicaments. Il est prudent d'administrer la sémaglutide séparément des autres médicaments.

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 à 2 x par jour, les formes à longue durée d'action 1 x par semaine.
- 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). Doit être pris à jeun, 30 min avant le repas, avec maximum 120 ml d'eau.

5.1.7. 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 diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas et en stimulant la sécrétion glucose-dépendante d'insuline par les cellules β .

Positionnement

- Voir 5.1.
- Les gliptines n'ont pas d'effet sur le poids corporel. 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 novembre 2013*, *Folia de février 2017* et *Folia de décembre 2020*].
- Etant donné le risque limité d'hypoglycémie, l'utilisation de gliptines peut être envisagée chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (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*].
- Rarement: pancréatite, obstruction intestinale.
- 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.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- 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

- Une réduction de la dose du sulfamidé hypoglycémiant ou de l'insuline basale doit être envisagée en cas d'association avec une gliptine, pour réduire le risque d'hypoglycémie.
- Prudence en cas d'insuffisance cardiaque et antécédent de pancréatite.
- Contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement.

Administration et posologie

- Les gliptines sont administrées par voie orale.

5.1.8. 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; une augmentation de la diurèse pourrait jouer un rôle. L'ertugliflozine n'est plus disponible depuis novembre 2022.

Positionnement

- Voir 5.1.
- Les gliflozines entraînent une légère diminution du poids corporel, et sont associées à un faible risque d'hypoglycémie.
- Chez les patients diabétiques avec une macroangiopathie existante ou à haut risque cardio-vasculaire, des résultats encourageants sur certaines complications cardio-vasculaires (ischémiques) du diabète ont été rapportés 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]. Il y a aussi une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
- Effet néoprotecteur chez les patients diabétiques de type 2 ayant une altération de la filtration glomérulaire avec macroalbuminurie [voir Folia d'octobre 2019].
- Des études montrent un effet bénéfique de certaines gliflozines dans l'insuffisance cardiaque ou rénale, aussi bien chez des patients diabétiques que non-diabétiques [voir 1.3. et Folia de février 2021].

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: aussi insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite et maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète.
- Empagliflozine: aussi insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, indépendamment de la présence d'un diabète.



Contre-indications

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

Effets indésirables

- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant, à un glinide ou à l'insuline.
- Très fréquent: candidose génitale chez la femme, symptômes d'hypovolémie chez les personnes âgées ≥ 75 ans.
- Fréquent: infections urinaires, candidoses génitales chez l'homme, diurèse augmentée avec conséquences (soif, constipation, vertiges).
- Plus rarement, hypotension et syncope.
- Parfois: Insuffisance rénale aigue, transitoire.
- 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 et ertugliflozine: 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.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Voir 5.1.
- Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant, à un glinide ou à l'insuline.
- Augmentation de l'effet des thiazides et des diurétiques de l'anse.
- L'empagliflozine 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.
- 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 3 jours avant) 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 (situation aiguës avec risque de déshydratation ou de jeûne prolongé, situations de réduction de dose d'insuline, ...) et un monitoring sont conseillés.



5.1.9. Acarbose

L'acarbose inhibe les α -glucosidases au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et ralentit ainsi l'absorption des hydrates de carbone, ce qui provoque une atténuation de l'hyperglycémie postprandiale.

Positionnement

- Voir 5.1.
- Vu son efficacité limitée sur le contrôle glycémique et sa mauvaise tolérance, l'acarbose n'est plus que rarement utilisé, et seulement en association à d'autres hypoglycémifiants. Il n'est pas remboursé.

Indications (synthèse du RCP)

- Diabète de type 2.

Contre-indications

- Maladies inflammatoires intestinales, occlusion intestinale.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site web "genesmiddelenbijlevercirrose.nl", l'acarbose est considéré comme "sûr" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux (fréquent), augmentation transitoire des enzymes hépatiques avec parfois hépatite.

Grossesse et allaitement

- Voir 5.1.
- L'usage pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données.

Interactions

- Une diminution de l'absorption d'autres médicaments ne peut être exclue.

Précautions particulières

- En cas d'hypoglycémie provoquée par un médicament hypoglycémifiant associé à l'acarbose, seule l'administration par voie orale de glucose (p.ex. sucre de raisin; pas le sucre de ménage) corrige l'hypoglycémie; les autres sources d'hydrates de carbone ne sont pas efficaces.

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.

L'association canagliflozine + metformine n'est plus disponible depuis juin 2021.

L'association insuline glargine + lixisénatide n'est plus disponible depuis août 2021.

L'association saxagliptine + metformine n'est plus disponible depuis juillet 2022.

Les associations ertugliflozine + sitagliptine et ertugliflozine + metformine ne sont plus disponibles depuis novembre 2022.

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

- Voir 5.1.2. (metformine), 5.1.7. (gliptines), 5.1.8. (gliflozines), 5.1.1. et 5.1.6..

5.2. Pathologie de la thyroïde

Ce chapitre reprend:

- les hormones thyroïdiennes



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

5.2.1. Hormones thyroïdiennes

La lévothyroxine (tétraiodothyronine ou T) est partiellement transformée dans le foie et dans d'autres tissus en liothyronine (triiodothyronine ou T).

La demi-vie de la T 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. Celles-ci sont également utilisées dans certains cas de goitre. Leur utilisation dans le traitement des nodules bénins est abandonnée.
- L'utilisation des hormones thyroïdiennes dans l'obésité 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.
- L'administration d'hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique n'a pas d'intérêt avéré [voir *Folia de novembre 2017 et Folia de mars 2019*]. Elle se discute en cas de taux de TSH > 10 mU/L ou en cas d'infertilité et de désir de grossesse. Chez les personnes âgées, la balance bénéfico-risque du traitement est défavorable jusqu'à des seuils de TSH de 20 mU/L. Il existe des recommandations spécifiques de traitement chez la femme enceinte.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de substitution en cas d'hypothyroïdie.
- Certaines formes de goitre euthyroïdien.
- Traitement prophylactique après chirurgie de la glande thyroïde.
- Maladie de Graves-Basedow, en association à des antithyroïdiens, pour maintenir l'euthyroïdie.

Contre-indications

- Thyrotoxicose non traitée.

Effets indésirables

- Thyrotoxicose, surtout en cas de doses trop élevées ou d'augmentation trop rapide de la dose: agitation, anxiété, insomnie, perte de poids, tremblements, hypertension, palpitations et troubles du rythme.
- Rarement: diminution de la densité osseuse en cas de traitement prolongé à dose élevée chez la femme ménopausée.

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.

Interactions

- Diminution de l'absorption de la T en cas de prise simultanée de fer, 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 30 minutes entre les prises est indiqué.
- Diminution de l'absorption de la T (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.



- La lévothyroxine peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques.
- L'amiodarone et la dexaméthasone bloquent partiellement la conversion de T en T₄.
- 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 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.**
- 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.

Posologie

- La dose d'entretien habituelle de T₄ 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 ou, en cas d'hypothyroïdie secondaire d'origine hypothalamique ou hypophysaire, de la T₄ libre.
- Chez les patients au-delà de 50 ans avec des antécédents cardiovasculaires, débiter le traitement par de faibles doses de T₄ (12,5 à 25 µg par jour); n'augmenter les doses que progressivement, surtout chez les personnes âgées.
- Dosage de la TSH, 6 semaines après chaque changement de dose, puis annuellement quand le traitement est stabilisé.
- Une seule prise journalière de T₄ suffit, à prendre à jeun 30 minutes avant le petit-déjeuner, sans autre médicament.

5.2.2. Thyrotropine alfa

Positionnement

- La thyrotropine alfa est une hormone thyrotrope 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.

5.2.3. Antithyroïdiens

Positionnement

- Les thioamides (syn. thiourées) représentent le traitement de base de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Graves-Basedow. Le thiamazol est le premier choix, sauf lors du premier trimestre de la grossesse.
- Les antithyroïdiens n'ont aucune utilité en cas d'adénome toxique ou de goitre multinodulaire toxique, sauf en préparation d'une (hémi)thyroïdectomie ou d'un traitement à l'iode-131. Ils n'ont pas de place dans la thyroïdite.
- 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; le propranolol inhibe en outre la conversion de T₄ en T₃.
- Les antithyroïdiens sont aussi utilisés en prévention de l'hyperthyroïdie en cas d'administration de produits de contraste iodés chez des patients qui ont une hyperthyroïdie subclinique (indication non reprise dans le RCP).



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, il est contre-indiqué d'associer la lévothyroxine avec un antithyroïdien.**

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.



5.2.4. Iode

Positionnement

- L'iode est parfois utilisé lors d'une crise thyrotoxique ou en préparation à une intervention chirurgicale.
- L'iode radioactif à faible activité (de l'ordre des microcuries) est utilisé à des fins diagnostiques. Il est utilisé à une activité élevée (de l'ordre des millicuries) dans le traitement de certaines formes de thyrotoxicose et de cancer thyroïdien.
- 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].

5.3. 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.

5.3.1. 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.).

5.3.2. 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.).

5.3.3. 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.).



5.3.4. 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.
- 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. Il faut aussi tenir compte de l'augmentation possible du risque cardio-vasculaire avec la testostérone [voir *Folia de juillet 2017*]. Il n'y a plus de forme orale de testostérone sur le marché en Belgique et la biodisponibilité de la voie cutanée est aléatoire.
- Dysphorie de genre avec désir de masculinisation (indication non reprise dans le RCP).
- En ce qui concerne la déhydroépiandrostérone (DHEA), non disponible comme spécialité en Belgique, on ne dispose que de données limitées chez les femmes atteintes d'une insuffisance surrénale (maladie d'Addison) ou d'une insuffisance hypophysaire. L'utilisation de DHEA en tant que médicament anti-âge n'est pas indiquée.

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: indication discutable.

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 artérielles ou veineuses, surtout chez les personnes à risque (personnes âgées, patients souffrant d'apnée du sommeil) et en cas de doses supraphysiologiques.
- 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 Ic. 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 et de PSA s'impose.
- 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. Les concentrations systémiques obtenues après administration par voie cutanée sont variables.
- Seule la posologie usuelle de substitution dans l'hypogonadisme est mentionnée ci-dessous.

5.3.5. 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.

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

- L'association fixe de cyprotérone + éthinylestradiol est proposée dans les situations suivantes:
 - hirsutisme marqué chez les femmes en âge de procréer, après exclusion d'une tumeur androgénosécrétante.
 - 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.
 - Comme contraceptif, cette association ne peut être envisagée qu'en cas d'hirsutisme ou d'acné réfractaire au traitement [voir Folia de juillet 2013].
 - Dans le traitement supprimeur chez des personnes transgenres (usage off-label).
- L'association fixe de cyprotérone + estradiol est utilisée dans le traitement symptomatique des plaintes liées à la ménopause (voir).
- 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.
 - 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, 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).

5.3.6. 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 buséreléline, la goséreléline, 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. La buséreléline n'est plus disponible depuis avril 2020.

Indications (synthèse du RCP)

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



- Hypersexualité chez l'homme.
- Inhibition de la puberté chez les adolescents atteints de dysphorie de genre (indication non reprise dans le RCP).

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement**, saignements vaginaux inexpliqués.
- Buséreliné: 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 et élévation de la cholestérolémie et de la glycémie.

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.

5.3.7. Antagonistes de la gonadoréline

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

Le rélugolix en association est proposé dans le traitement des symptômes liés aux fibromes utérins. Il est discuté en 6.9..

Indications (synthèse du RCP)

- Dégarélix: cancer prostatique hormono-dépendant avancé.
- Cétrorélix et ganirélix: dans le cadre de la procréation assistée (*voir 6.5.*).

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.

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.

5.4. 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

- Les indications des corticostéroïdes sont vastes, mais dans la plupart des cas, ils ne représentent qu'un aspect de la prise en charge.
- Les corticoïdes n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge aigue du choc anaphylactique (*voir Intro.7.3.*).
- Compte tenu des nombreux effets indésirables possibles, on utilise si possible de faibles doses pendant une courte période, ou des préparations locales ou inhalées.
- Les corticostéroïdes disponibles diffèrent entre eux par leur activité par unité de poids, leur effet minéralocorticoïde et leur durée d'action (*voir la rubrique "Posologie"*).
- 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 prednisone est plus faible, et celle des autres produits synthétiques est encore moindre. En cas d'insuffisance surrénale un effet minéralocorticoïde suffisant est nécessaire. C'est la raison pour laquelle on associe souvent un minéralocorticoïde (fludrocortisone, prescription magistrale, voir FTM) à l'hydrocortisone en cas de traitement de substitution dans l'insuffisance surrénale.
- Dans ce Répertoire, le terme "corticostéroïdes" est systématiquement utilisé, même si l'effet est surtout glucocorticoïde.
- La durée d'action des corticostéroïdes de synthèse est plus longue que celle de l'hydrocortisone.
- La dexaméthasone est indiquée pour inhiber la sécrétion cortico-surrénale à des fins diagnostiques et dans le syndrome adrénogénital chez l'adulte. Il n'y a plus de spécialité à base de dexaméthasone à usage oral, mais elle peut être prescrite en magistrale.
- Les corticostéroïdes (la plupart des données concernant la dexaméthasone) réduisent le risque de décès chez les patients COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène, et sont recommandés chez ces patients. Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés chez les patients COVID-19 non gravement malades (ambulatoires ou hospitalisés) en raison d'un effet potentiellement néfaste. Les patients atteints d'une forme non grave de COVID-19 qui sont déjà traités avec des corticostéroïdes systémiques (p.ex. en raison d'une exacerbation de BPCO ou de maladies auto-immunes chroniques) doivent toutefois poursuivre leur traitement. Les corticostéroïdes n'ont pas de place dans les troubles du goût et de l'odorat liés à la COVID-19 [*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

- Les effets indésirables dépendent de la voie d'administration, de la dose, de la durée d'action et de la durée du traitement, et varient d'un patient à l'autre.
- 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.
- Insuffisance surrénale secondaire pouvant se manifester 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.
- 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.
- 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.
- Un léger risque de fente palatine ne peut être exclu, bien que la plupart des études ne montrent pas de risque accru.
- **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.



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.
- 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 bécloéthasone) 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

- 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'antécédents psychiatriques et chez les patients présentant des risques infectieux.
- Après un traitement prolongé par des corticostéroïdes ou à doses élevées, il est indispensable de réduire progressivement la dose et une reprise de corticostéroïdes ou une augmentation temporaire de la dose de corticostéroïdes s'impose en cas de stress ou d'intervention chirurgicale. En général, la réduction graduelle n'est pas nécessaire après un traitement de moins de 3 semaines à des doses de < 40 mg de prednisolone ou équivalent.
- Etant donné que les corticostéroïdes augmentent le risque d'infections, il est recommandé de vacciner, p.ex. contre l'influenza, les patients à risque. Les vaccins vivants sont toutefois contre-indiqués chez les patients traités avec des corticostéroïdes.
- 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. *Ophthalmologie* 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). Leur usage dans des indications plus systémiques comme le rhume des foins ou l'allergie au soleil est à déconseiller vu le rapport bénéfice/risque défavorable.

5.4.1. 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*).

5.4.2. Bétaméthasone

5.4.3. 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*).

5.4.4. Dexaméthasone

5.4.5. 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.

5.4.6. Méthylprednisolone

5.4.7. 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).

5.4.8. Triamcinolone

5.5. Hormones hypophysaires et hypothalamiques

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

5.5.1. 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 5.4.*).

Effets indésirables

- En cas d'administrations répétées: dans l'ensemble, ceux des corticostéroïdes, y compris l'activité minéralocorticoïde (*voir 5.4.*).

5.5.2. 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 diabète insipide d'origine centrale et a une place limitée dans certains troubles de la coagulation.
- La desmopressine est utilisée dans l'énurésie nocturne chez les enfants de plus de 7 à 8 ans, après exclusion de toute atteinte organique. 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. C'est encore plus particulièrement le cas chez les personnes âgées, en raison du risque d'hyponatrémie grave et de vertiges.

Indications (synthèse du RCP)

- Desmopressine
 - Diabète insipide d'origine centrale.
 - Enurésie nocturne chez les enfants de 7 à 8 ans après exclusion de toute atteinte organique.
 - 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.

5.5.3. 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

- *Voir Folia de novembre 2008.*
- Chez l'enfant, le rapport coût/efficacité d'un traitement par l'hormone de croissance est favorable en cas de déficience en cette hormone, de syndrome de Turner, d'insuffisance rénale chronique et dans le syndrome de Prader-Willi.
- Le traitement par l'hormone de croissance chez l'adulte devrait être réservé aux patients avec une déficience sévère en cette hormone.

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.

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.

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 nécessitant de la somatotropine pour une insuffisance hypophysaire suite au traitement d'un cancer pédiatrique.
- Rarement: hypertension intracrânienne bénigne.



5.5.4. Somatoréline

La somatoréline ou *growth hormone releasing hormone* (GHRH) est produite par l'hypothalamus. Elle stimule la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance. Elle est utilisée à des fins diagnostiques en cas de suspicion de déficit en hormone de croissance.

5.5.5. Somatostatine et analogues

La somatostatine est un polypeptide naturel; l'octréotide et le lanréotide 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)

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

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.

5.6. Médicaments divers du système hormonal

Le tériparatide est discuté en 9.5.4.

5.6.1. Calcimimétiques

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

5.6.2. 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 postménopausique n'est pas une indication en raison d'un risque accru de cancer lors de traitement à long terme [voir *Folia d'octobre 2012*].
- La place de la calcitonine dans la maladie de Paget est très limitée; si un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les bisphosphonates sont à préférer (voir 9.5.2).

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.

5.6.3. 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.