

# Les dysfonctions thyroïdiennes et grossesse

L. BRAKNI, Z. SELAL,  
M. BENSALAH, Y. ARIBI,  
S. OULD KABLIA,  
Service d'Endocrinologie,  
HCA Mohamed Seghir Nekache, Aïn Naâdja, Alger

## Résumé

Les dysfonctions thyroïdiennes sont 4 à 5 fois plus fréquentes chez la femme en comparaison à l'homme, en particulier en période d'activité génitale. L'association d'une pathologie thyroïdienne et d'une grossesse est relativement fréquente. Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement fœtal en particulier au plan neurologique, toute situation de carence survenant à cette période expose à des risques de retard de développement le plus souvent irréversibles. De plus, il est maintenant clairement établi que l'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère pour l'embryon puis le fœtus. Il est important de les dépister en début de grossesse car celles-ci peuvent retentir sur l'évolution de la grossesse, le développement fœtal et inversement. Les publications sont croissantes sur le sujet avec notamment de récentes recommandations sur la prise en charge de ces dysfonctions thyroïdiennes au cours de la grossesse.

### >>> Mots-clés :

Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, grossesse, fœtus.

## Abstract

Thyroid dysfunction is 4 to 5 times more common in women compared to men especially in times of genital activity. The association of thyroid pathology and pregnancy is relatively common. Thyroid hormones are essential for fetal development especially neurologically, any situation of deficiency occurring during this period exposes to risks of delay of development, most often irreversible. In addition, it is now clear that excess thyroid hormone is also harmful to the embryo and the fetus. It is important to detect them in early pregnancy because they can affect the course of pregnancy, fetal development and vice versa. The publications are growing on the subject with in particular recent recommendations on the management of these thyroid dysfunctions during pregnancy.

### >>> Key-words :

Hypothyroidism, hyperthyroidism, pregnancy, fetus

## Introduction :

Les dysthyroïdies (hyperthyroïdies et hypothyroïdies) peuvent compliquer jusqu'à 4% des grossesses et représentent la deuxième cause de maladie endocrinienne durant la grossesse après le diabète gestationnel. Lors de la grossesse, la glande thyroïde connaît de nombreuses modifications physiologiques pour répondre à l'augmentation des besoins hormonaux et à la diminution de la charge en iode maternelle secondaire à l'augmentation de la clearance rénale de l'iode et du transfert trans-placentaire de l'iode inorganique vers le fœtus.

De plus, il existe une augmentation de la dégradation des hormones thyroïdiennes. En effet la sécrétion accrue des estrogènes dès la 6ème semaine d'aménorrhée concoure à l'augmentation de la protéine porteuse des hormones thyroïdiennes, la TBG (thyroxine-binding globulin), ce qui induit une diminution significative de la fraction libre active de la T4L maternelle pendant la première moitié de la grossesse, engendre un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et une stimulation thyroïdienne secondaire à l'élévation de la TSH.

En raison d'une homologie de structure entre les sous unités  $\beta$  de la hCG et de la TSH, ainsi que d'une homologie de structure des récepteurs, la  $\beta$ - hCG stimule la glande thyroïde c'est l'effet « TSH-like » de (hCG) qui participe à l'augmentation physiologique des taux de T4 libre et total au 1er trimestre de grossesse, et provoque une diminution du taux sérique de TSH au cours du premier trimestre de la grossesse, pouvant être responsable d'une symptomatologie clinique de thyrotoxicose gestationnelle transitoire.

Le rôle du statut thyroïdien de la mère sur le développement neuropsychologique futur de l'enfant est important à tous les stades de la grossesse, surtout au 1er trimestre.

L'apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type III protège l'organisme fœtal d'un excès d'hormones thyroïdiennes maternelles, qui traversent la barrière placentaire, en les inactivant (surtout pendant la seconde moitié de la grossesse) ; elle transforme la T3 et la T4 maternelles en reverse T3 inactive. Par conséquent, la glande thyroïde maternelle doit compenser cette baisse hormonale. Les besoins du fœtus restent dépendants de la mère tout au long de la grossesse.

Ces données physiologiques expliquent en grande partie les particularités des dysfonctionnements thyroïdiens, tels que l'hypothyroïdie et la thyrotoxicose au cours de la grossesse.

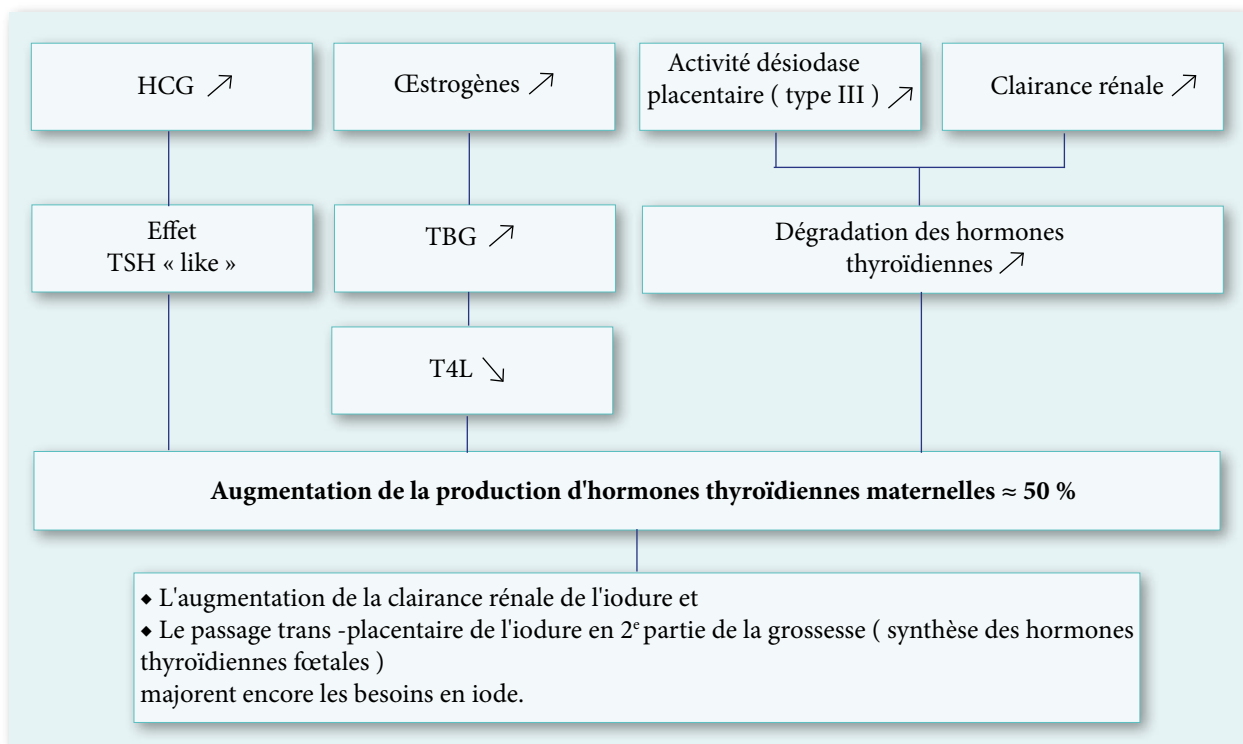


Figure 1 : Les changements physiologiques de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse 5 adapté selon Budenhofer et al. Arch. Gynecol. Obstet. 2013.

## L'hypothyroïdie au cours de la grossesse

### La fréquence de l'hypothyroïdie varie selon :

#### • Les critères de définition.

Il est important de distinguer l'hypothyroïdie clinique et l'hypothyroïdie infra-clinique car les avis divergent sur la nécessité d'instaurer un traitement systématique.

L'hypothyroïdie clinique qui associe une TSH augmentée supérieure à 10 mU/l à une T4 libre basse serait

présente chez 0,3 à 0,7 % des femmes enceintes, Indépendamment du taux de T4 libre, on parle également d'hypothyroïdie clinique lorsque le taux de TSH dépasse 10 mU/L.

Alors que l'hypothyroïdie infra-clinique, a récemment été redéfinie par une TSH comprise entre 4 et 10 mU/l (seuil à 2.5 mU/l au 1er et à 3 mU/l au 2ème trimestre auparavant) ; et une concentration normale de la T4 libre, et une TSH plus ou moins augmentée est trouvée chez 2 à 3 % des femmes enceintes quand la TSH est

supérieure ou égale à 4 mU/l (voire jusqu'à 15 % selon les Américains).

#### • *L'apport iodé moyen.*

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les besoins en iode recommandés pour une femme enceinte (et pendant l'allaitement) sont de l'ordre de 200 µg/jour à 250 µg/jour en accord avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Quand l'apport iodé est important, la fréquence de l'hypothyroïdie infra-clinique est inférieure à 0,2 % ; elle se situe entre 2 et 5 % dans les pays où l'apport iodé est normal, et dans les zones où persiste une carence iodée légère comme en Algérie, elle est estimée entre 6,8 et 15 %.

Nous l'avons relevé à 10,8 % à Alger (enquête HCA), et à 8,5 % à Oran pour un seuil de TSH supérieur à 2,5 mU/l.

#### • *Le contexte clinique de la patiente.*

L'hypothyroïdie est plus fréquente chez les patientes présentant une affection auto-immune et le risque est multiplié par 3 à 5 chez les patientes présentant un diabète de type 1.

Les anticorps thyroïdiens sont retrouvés chez 50 % des femmes enceintes avec une hypothyroïdie infra clinique (46 % dans la série HCA), et chez plus de 80 % des femmes avec une hypothyroïdie clinique.

### Étiologie

L'étiologie la plus courante de l'hypothyroïdie chez les femmes enceintes est la thyroïdite d'Hashimoto, pathologie auto-immune provoquant une destruction progressive du tissu thyroïdien. Cette étiologie a concerné 46 % des parturientes en hypothyroïdie infra clinique (série HCA).

Les autres causes sont la carence en iode, l'utilisation de drogues interagissant avec la physiologie thyroïdienne, les antécédents de thyroïdectomie antérieure, le traitement par iode radioactif, l'atteinte hypophysaire ou hypothalamique.

### Diagnostic

Le diagnostic est facile chez les femmes présentant un antécédent thyroïdien personnel (thyroïdectomie, traitement par l'iode radioactif, prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne) ou familial.

Il peut aussi être évoqué devant une asthénie, une chute des cheveux, une sécheresse cutanée, la sensibilité au froid, un bourrelet pseudo-myotonique ou un goitre.

Mais les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent être

masqués par l'état d'hyper-métabolisme de la grossesse. Le diagnostic sera confirmé par une augmentation de la concentration de la TSH alors que la concentration de la T4 libre est fréquemment dans les limites normales (hypothyroïdie infra-clinique).

### Conséquences

Les conséquences d'une hypothyroïdie varient selon le moment de l'apparition de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse et de son étiologie.

Ainsi, une carence iodée entraîne une insuffisance thyroïdienne maternelle et fœtale avec ses répercussions sur le développement cérébral fœtal.

Lors d'une thyroïdite chronique auto-immune, sont associées à une augmentation du risque de fausse couche précoce spontanée, des complications obstétricales :

- Maternelles avec une augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle, d'une pré-éclampsie, une fréquence marquée des troubles cardiaques, des épisodes d'anémie et des hémorragies du post-partum.
- Fœtales, avec un retard de croissance intra-utérin et un poids de naissance diminué, des accouchements prématurés avec une morbidité et mortalité fœtales et périnatales accrues.
- Un traitement adapté de l'hypothyroïdie diminue le risque de ces complications maternelles et fœtales.
- L'hypothyroïdie maternelle peut entraîner des complications néonatales.

Plusieurs études récentes ont montré une diminution des capacités intellectuelles chez les enfants nés de femmes ayant présenté une hypothyroïdie pendant la grossesse.

En 1999, Haddow et al. rapportaient une diminution des performances intellectuelles chez les enfants âgés de 7 à 9 ans nés de mères avec une hypothyroïdie au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. L'hypothyroïdie était soit non diagnostiquée et non traitée, soit traitée de façon inadéquate, et elle était secondaire à une thyroïdite chronique auto-immune chez 77 % des patientes.

15 % d'entre eux avaient un QI inférieur à 85 contre 5 % dans le groupe témoin. Su et al. en 2011 apportent la même conclusion.

En 2012, J.H. Lazarus a montré, chez les femmes enceintes dépistées et présentant une hypothyroïdie périphérique infra-clinique ou une hypothyroxinémie, qu'un traitement par la lévothyroxine n'améliorait pas le QI des enfants à l'âge de 3 ans.

On signalera que la supplémentation a été instaurée

tardivement (13 semaines  $\pm$  3 jours), que le QI n'est sûrement pas le meilleur test pour évaluer les éventuelles conséquences neuro-cognitives de l'hypothyroïdie maternelle à cet âge, et qu'une hyperthyroïdémie avant la 18<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, secondaire à la prise de Lévothyroxine (150  $\mu$ g/jour) ; peut, elle même, être associée à une diminution du QI et à des anomalies du volume cortical et de la substance grise à l'IRM cérébrale chez des enfants âgés de 6 ans.

### Prise en charge

Le diagnostic d'une hypothyroïdie au cours de la grossesse impose une substitution précoce et rapide. La dose de lévothyroxine (1,6 à 2,0  $\mu$ g/kg/j pour une hypothyroïdie avérée, 1  $\mu$ g/kg/j pour une hypothyroïdie infra-clinique) est prescrite d'emblée, à prendre au mieux le matin à jeun associée à un apport iodé adapté et un dosage de la TSH réalisé après 4 à 6 semaines.

La posologie est adaptée pendant toute la grossesse, afin de maintenir une concentration de la TSH cible inférieure à 2,5 mU/l au premier trimestre et au mieux proche de 1 mU/l et inférieure à 3 mU/l au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

D'autre part, les besoins en lévothyroxine peuvent augmenter de 40 à 50 % chez près de 80 % des femmes qui présentent une hypothyroïdie avant la grossesse.

Ils sont corrélés à l'importance de la diminution de la réserve thyroïdienne fonctionnelle maternelle, rarement liés à une diminution de l'absorption intestinale de la Lévothyroxine (une thérapeutique martiale, fréquemment prescrite, doit être prise au moins 3 heures après la prise de Lévothyroxine, de même avec les produits contenant du soja).

En pratique, un bilan thyroïdien fonctionnel (dosage de la TSH  $\pm$  T4 libre) est réalisé chez les femmes ayant un antécédent personnel ou familial de dysthyroïdie ou qui présentent des signes cliniques d'hypométabolisme, au mieux avant le début de la grossesse ou au cours du 1<sup>er</sup> mois de gestation.

Si une hypothyroïdie périphérique est diagnostiquée en cours de grossesse, et selon les recommandations 2007 de la Haute Autorité de Santé (HAS), ainsi que celles de l'European Thyroid Association, l'introduction d'un traitement est recommandée en cas de TSH > 2,5 mU/l avec anticorps anti-TPO positif ou, si la TSH est > 4 mU/l sans anticorps anti-TPO. En cas de TSH > 3 mU/L, un dosage mensuel de la TSH doit être réalisé avec contrôle des anticorps anti-TPO.

Dès le diagnostic de grossesse chez les femmes qui

poursuivent un traitement par Lévothyroxine, on augmentera de 25  $\mu$ g/j si la posologie de Lévothyroxine était inférieure à 100  $\mu$ g/j, et de 50  $\mu$ g/j si la dose était supérieure à 100  $\mu$ g/j.

Dans tous les cas, une surveillance de la concentration de la TSH doit être réalisée tous les mois pendant les deux premiers trimestres, puis au 8<sup>ème</sup> mois de grossesse, afin d'optimiser le traitement substitutif, de maintenir une euthyroïdie et de prévenir ainsi les conséquences fœto-maternelles. Il n'existe pas de contre-indication à l'allaitement maternel chez les patientes poursuivant un traitement substitutif thyroïdien par la Lévothyroxine.

### L'hyperthyroïdie au cours de la grossesse

#### Prévalence

L'hyperthyroïdie clinique est moins fréquente que l'hypothyroïdie. Deux à 3 % des femmes enceintes présentent une hyperthyroïdie biologique et seules 0,1 à 0,4 % des grossesses sont associées à une thyrotoxicose clinique, dont la cause la plus fréquente est la maladie de Basedow.

En effet la maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie auto immune pendant la grossesse se produisant dans 0,5 à 1 % des grossesses justifiant une prise en charge adaptée pour éviter les complications maternelles et fœtales liées à la maladie ou à son traitement.

De nombreuses publications consacrées à ce sujet au cours des dernières années ont abouti à des recommandations, les dernières en date étant celles de l'American Thyroid Association.

#### Étiologies

La première cause d'hyperthyroïdie est l'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire induite par la  $\beta$ -hCG (T4L élevée, TSH effondrée, anticorps antirécepteur de la TSH négatifs et absence de signe oculaire) ; de résolution spontanée après 20 semaines d'aménorrhée.

Dans ce cas, les signes cliniques ne sont pas toujours présents (1 cas sur 2 en moyenne). Ils peuvent associer perte de poids inexpliquée, tachycardie, fatigues et vomissements exacerbés. Seules 0,1 à 0,4 % des grossesses sont associées à une thyrotoxicose clinique dont l'étiologie la plus fréquente est la maladie de Basedow (dans près de 85 % des cas).

Viennent ensuite le goitre nodulaire hyperfonctionnel ou nodules hyperfonctionnels, la thyroïdite subaiguë de

Quervain, la phase hyperthyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto, la thyrotoxicose iatrogène (iode, surdosage en Levothyroxine ou thyrotoxicose factice. La môle hydatiforme peut simuler une grossesse avec hyperthyroïdie, liée à un taux de  $\beta$ -hCG élevé.

<b>Prévalence : 2-3 % des grossesses</b> (fonction de l'apport iodé)
<b>Causes les plus fréquentes (&gt; 90 %)</b>
Thyrotoxicose gestationnelle transitoire (2 %)
Maladie de Basedow (0,5 - 1 %)
<b>Causes exceptionnelles (&lt; 10 %)</b>
Adénome toxique
Thyroïdites auto-immunes
Grossesse molaire
Hyperthyroïdie gestationnelle familiale (2 cas)

Tableau 1 : Les causes des hyperthyroïdies au cours de la grossesse

## Diagnostic

Les manifestations cliniques (tachycardie, palpitations) sont à différencier des signes sympathiques de la grossesse. L'absence de prise de poids est évocatrice. Le diagnostic repose, sur le dosage de TSH et de T4L en tenant compte de normes adaptées au terme de la grossesse.

A partir de la 6<sup>ème</sup> semaine de gestation, la concentration plasmatique de TSH suit une courbe inverse de celle d'hCG qui culmine à la 12<sup>ème</sup> semaine (figure 2).

De ce fait, une diminution isolée de TSH est fréquente au 1<sup>er</sup> trimestre, et sans signification pathologique.

Cette action TSH-like d'hCG peut aboutir à une thyrotoxicose gestationnelle transitoire qui régressera, en général spontanément au 2<sup>ème</sup> trimestre. Elle est observée lorsque les concentrations d'hCG sont très élevées, en particulier lors des grossesses multiples.

En cas d'hyperemesis gravidique, le bilan thyroïdien est perturbé dans 2/3 des cas. Il faut savoir différencier la thyrotoxicose gestationnelle transitoire d'une authentique maladie de Basedow débutante.

En cas de thyrotoxicose gestationnelle transitoire, les signes cliniques sont le plus souvent modérés. La présence d'un goitre diffus, d'une orbitopathie, d'antécédents personnels orientent vers une maladie de Basedow. En cas de doute, le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH fait le diagnostic.

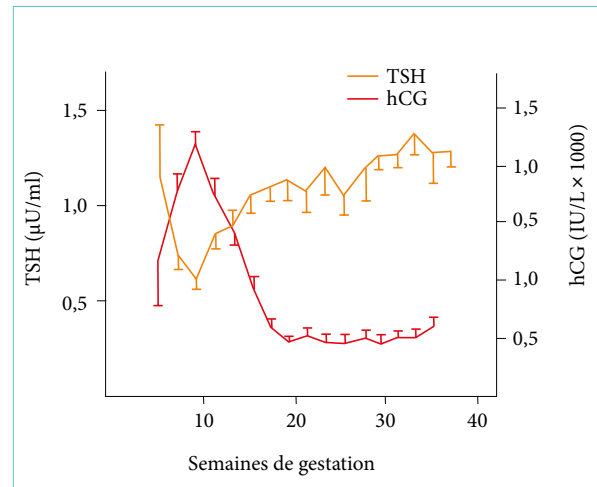


Figure 2 : TSH et hCG au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. D'après Glinoeir D et al. J Clin Endocrinol. Metab. 1990.

## Conséquences

Une thyrotoxicose pendant la grossesse peut être accompagnée de complications maternelles et fœtales. En l'absence de traitement, le risque de pré-éclampsie ou d'insuffisance cardiaque est accru de fausse couche spontanée, d'accouchement prématuré et d'anémie.

En revanche l'hyperthyroïdie fruste n'a pas de conséquence sur le déroulement de la grossesse. Le risque de dysthyroïdie fœtale et néonatale est lié au passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs de TSH (AC anti rTSH) mais aussi aux antithyroïdiens de synthèse (ATS).

La dysthyroïdie fœtale et néonatale concerne 1-2% des nouveaux nés de mères ayant une maladie de Basedow active, ou conservant des AC anti-rTSH après un traitement radical.

En pratique, seuls les anticorps anti-récepteur de la TSH sont dosés en routine et suffisent à identifier les femmes enceintes à risque de dysthyroïdie fœtale ou néonatale. Lorsque les AC anti-rTSH sont négatifs au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse chez une femme ne prenant pas de traitement antithyroïdien de synthèse, aucun suivi néonatal spécifique n'est nécessaire.

Lorsque la concentration est > 5 UI/l (x 2-3 N, dosage de 2<sup>ème</sup> génération), une surveillance rapprochée du fœtus par échographie est nécessaire. Le goitre fœtal est le signe le plus précoce d'hyperthyroïdie fœtale (le rôle du placenta est schématisé dans la figure 3).

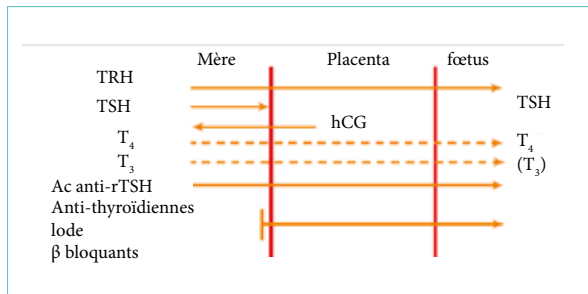


Figure 3 : Le rôle du placenta

### Prise en charge

L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire ne nécessite le plus souvent pas de traitement. En effet, on observe une résolution spontanée vers 20 semaines d'aménorrhée. Pour les autres étiologies de thyrotoxicose, le traitement repose sur les antithyroïdiens de synthèse. Le propylthiouracile (PTU), est l'antithyroïdien recommandé au 1<sup>er</sup> trimestre, car il présente peu d'effet tératogène à la différence du méthimazole (carbimazole, thiamazole).

Les ATS exposent à 2 types de risque chez le fœtus :

- D'une part, ils passent librement le placenta et peuvent induire une hypothyroïdie fœtale pour de faibles posologies, la thyroïde fœtale étant plus sensible à leur action que la thyroïde maternelle (figure 2).

Le signe le plus précoce d'hypothyroïdie fœtale est la survenue d'un goitre visualisé par l'échographie. Une diminution de volume après réduction de la posologie d'ATS confirme le diagnostic.

- D'autre part, les ATS peuvent être tératogènes.

Ce risque bien connu pour les dérivés imidazolés a été également rapporté récemment, à un degré moindre, avec les dérivés du thiouracile. L'exposition aux dérivés imidazolés entre la 6<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée peut conduire à des malformations de la paroi abdominale, du cuir chevelu (aplasia cutis) (figure 4), des atrésies de l'œsophage et/ou des choanes, et plus rarement des anomalies cardiaques (septum ventriculaire). L'incidence a été estimée à 1/30 enfants exposés.

Avec les dérivés du thiouracile, les atteintes sont plus rares (1/40) et moins sévères, touchant principalement la tête et le cou ou les voies urinaires chez le garçon.

De ce fait, il est recommandé en début de grossesse de prescrire un dérivé du thiouracile plutôt qu'un dérivé imidazolé. Un changement peut être envisagé au 2<sup>ème</sup> trimestre en raison des risques d'hépatotoxicité de ces molécules.



Figure 4 : Aplasia cutis chez un enfant dont la mère était traitée par 60 mg de Carbimazole au début de la grossesse.

En pratique, en cas de projet de grossesse, une consultation endocrinologique chez toute femme traitée pour une maladie de Basedow permet de s'assurer de la normalité du bilan thyroïdien et de réfléchir à la meilleure option thérapeutique.

Dans les formes sévères, justifiant de fortes doses d'ATS et/ou présentant des AC anti rTSH élevés exposant au risque de dysthyroïdie néonatale, il faut se poser la question d'une thyroïdectomie totale pour limiter les risques lors d'une future grossesse.

Lorsque le maintien des ATS est nécessaire, on remplacera les dérivés imidazolés par un dérivé thiouracile soit d'emblée, soit dès le diagnostic de grossesse.

En cas de maladie de Basedow active pendant la grossesse, le traitement ATS sera débuté seul, et à dose minimale efficace en se fixant comme objectif une T4L à la limite supérieure de la normale.

Le bilan thyroïdien sera surveillé à 2 semaines puis toutes les 2-4 semaines. Un dérivé du thio-uracile sera prescrit au 1<sup>er</sup> trimestre avec possibilité de revenir par la suite à un dérivé imidazolé.

Lorsque l'hyperthyroïdie survient en fin de grossesse, on prescrira d'emblée un dérivé imidazolé.

En cas de forme sévère, échappant au traitement médical, une intervention chirurgicale pourra être envisagée au 2<sup>ème</sup> trimestre. L'état de tolérance de la grossesse conduit à une amélioration spontanée au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre qui permet, le plus souvent, une réduction du traitement et même son interruption dans plus de la moitié des cas.

Après l'accouchement, les nouveau-nés de mères ayant des AC anti-rTSH positifs sont à risque d'hyperthyroïdie néonatale. Un dosage d'AC anti-TSH, TSH et T4L doit être systématique au sang de cordon et à J3-5 du post-partum pour orienter la surveillance post-natale.

L'hyperthyroïdie néonatale peut survenir de manière retardée (7 à 10 jours après la naissance) chez les fœtus dont la mère était sous ATS. L'allaitement est possible, le PTU a un moindre passage dans le lait maternel que les dérivés imidazolés.

## Conclusion

La connaissance récente des relations physiopathologiques entre les dysfonctionnements thyroïdiens et la grossesse, ainsi qu'un meilleur suivi de la fonction thyroïdienne maternelle chez les parturientes présentant une hyperthyroïdie ou une insuffisance thyroïdienne devraient permettre de prévenir les complications materno-fœtales d'une thyrotoxicose gravidique ou les conséquences fœtales et néonatales d'une hypothyroïdie maternelle.

L'importance de l'équilibre thyroïdien maternel pendant la grossesse pose la question du dépistage systématique des dysthyroïdies en début de grossesse. Les recommandations françaises actuelles de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en 2007 proposent un dépistage en début de grossesse ciblé aux femmes à haut risque de dysthyroïdies. Malgré les recommandations officielles, il semble persister un flou dans les situations motivant le dosage de la TSH en début de grossesse (maladie auto-immune ou positivité des anticorps antithyroïdiens) dans nos contrées.

Ceci conduit à une réflexion sur l'opportunité d'un dépistage individuel ou collectif, puisque la prévention et le traitement de la dysfonction thyroïdienne sont possibles. Les recommandations actuelles ne sont pas uniformes, ce qui rend la prise en charge variable en termes de dépistage, diagnostic et traitement. D'où l'importance d'établir des recommandations claires pour faciliter la prise en charge de ces femmes

## Liste des abréviations

ATA : Association Américaine de la Thyroïde  
 ATS : Anti thyroïdiens de synthèse  
 HAS : Haute Autorité de Santé  
 hCG : Hormone Gonadotrope Chorionique  
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé.  
 PTU : Propylthiouracile

QI : Quotient Intellectuel  
 TBG : *Thyroxine Binding Globulin*  
 TPO : Thyroperoxydase  
 TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*  
 T3 : Triiodothyronine  
 T4 : Thyroxine

## Date de soumission :

30 Mars 2018.

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références :

- Andersen SL, Carlé A, Olsen J, Laurberg P. Hypothyroidism incidence in and around pregnancy: a Danish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2016 ;175 :387-93.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011 ;21 :1081-125.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997; 18 :404-33.
- Negro R, and al . Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Pre-term Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 :3685-90.
- Haddow JE, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341 :549-55.6.
- Lazarus JH, Bestwick JP, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 366 :493-501.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016 ;26 :1343-1421.
- Laurberg P, Andersen SL. Endocrinology in pregnancy Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2016; 175 :R219-30.
- Brakni. L, Kemali Z. ; La fréquence de l'Hypothyroïdie infraclinique au cours de la grossesse avant la 20ème semaine HCA, Thèse de DESM Alger 2015
- Amani MA Et Al : Hypothyroïdie Infra Clinique Et Auto-Immunité Thyroïdienne au cours du premier trimestre de la grossesse dans la région d'Oran : Congrès Maghrébin D'endocrinologie Diabétologie Casablanca : 14-16 Avril 2011.
- Budenhofer et al. Thyroid (dys-) function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Jan;287(1):1-7.
- Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdies frustes de l'adulte : Diagnostic et prise en charge. Recommandations. 2007 avril

**DENOMINATION** : BIONORM® 0.5mg, comprimés. BIONORM® 1mg, comprimés. BIONORM® 2mg, comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : BIONORM 0.5mg : Répaglinide 0.5mg. BIONORM 1mg : Répaglinide 1.0mg. BIONORM 2mg : Répaglinide 2.0mg. Excipients : Cellulose microstalline, glycerol 85%, amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium anhydre, méglumine, povidone, poloxamère, polacriline potassium, stéarate de magnésium, sodium lauryl sulfate (le 0.5mg et le 1mg), eau purifiée. BIONORM® 1mg contient de l'oxyde de fer jaune, BIONORM® 2mg contient de l'oxyde de fer rouge. **FORME PHARMACEUTIQUE** : BIONORM® 0.5mg : Comprimé blanc, rond et biconvexe. BIONORM® 1mg : Comprimé jaune, rond légèrement moucheté et biconvexe. BIONORM® 2mg : Comprimé de couleur pêche moucheté, rond et biconvexe. **DONNEES CLINIQUES** **Indications thérapeutiques** : BIONORM® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte, lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. BIONORM® est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques adultes de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule. Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime alimentaire et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas. **Posologie et mode d'administration** : Mode d'administration Voie orale. BIONORM® doit être pris avant les principaux repas (administration préprandiale). Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas (c'est-à-dire une administration préprandiale aux 2, 3 ou 4 repas par jour). Les patients qui sautent un repas (ou qui prennent un repas supplémentaire) doivent apprendre à supprimer (ou à ajouter) une dose correspondant à ce repas. **Posologie** : BIONORM® doit être administré avant les repas et sa posologie adaptée individuellement afin d'optimiser le contrôle glycémique. En plus de l'auto-surveillance du glucose sanguin et/ou urinaire par le patient, la glycémie doit être contrôlée périodiquement par le médecin afin de déterminer la dose minimale efficace pour le patient. Le taux d'hémoglobine glyquée est aussi un indicateur de contrôle de la réponse du patient au traitement. On effectuera des contrôles périodiques afin de détecter un effet antidiabétique insuffisant à la dose maximale recommandée (échec primaire) et pour détecter une réduction d'efficacité après une période initiale d'efficacité (échec secondaire). L'administration à court terme de BIONORM® pourra se révéler suffisante en cas de déséquilibre glycémique transitoire chez les diabétiques de type 2 qui réagissent habituellement bien au régime alimentaire. Dose initiale : La posologie doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient. La dose initiale recommandée est de 0,5 mg. On attendra une ou deux semaines avant de procéder à l'adaptation éventuelle des doses (selon la réponse glycémique). Pour les patients antérieurement traités par un autre antidiabétique oral, la dose initiale recommandée est de 1 mg. Dose d'entretien : La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg, à prendre aux principaux repas. La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg. Populations particulières : **Sujets âgés** : Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans. **Insuffisance rénale** : le répaglinide est principalement excrété par voie biliaire et par conséquent l'excrétion n'est pas affectée en cas d'altération de la fonction rénale. Huit pour cent d'une dose de répaglinide est excrétée par voie urinaire et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez cette catégorie de patients, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez les patients insuffisants rénaux. **Insuffisance hépatique** : Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Patients débilisés ou dénutris : Chez les patients débilisés ou dénutris, la posologie initiale et d'entretien doit être minimale et prudemment adaptée afin d'éviter les hypoglycémies. **Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux** : Les patients prenant d'autres antidiabétiques oraux peuvent être transférés directement au BIONORM®. Cependant, il n'existe aucun rapport de posologie précis entre le BIONORM® et les autres antidiabétiques oraux. La dose initiale maximale recommandée chez les patients transférés au BIONORM® est de 1 mg, à prendre immédiatement avant les repas principaux. Le BIONORM® peut être prescrit en association avec la metformine lorsque celle-ci ne suffit pas à assurer une régulation correcte de la glycémie. Dans ce cas, on doit maintenir la dose de metformine et administrer le BIONORM® simultanément. La dose initiale de BIONORM® est de 0,5 mg, à prendre avant les principaux repas. L'adaptation des doses dépend de la réponse glycémique, comme pour la monothérapie. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité du BIONORM® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Contre-indications** : - Hypersensibilité au répaglinide ou à l'un des excipients. - Diabète de type 1, peptide C négatif. - Acidocétose diabétique, avec ou sans coma. - Insuffisance hépatique sévère. - Utilisation concomitante de Gemfibrozil. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Généralités : BIONORM® est réservé aux cas où l'hyperglycémie et les symptômes de diabète persistent malgré un régime alimentaire adéquat, de l'exercice physique et une perte de poids. Lorsqu'un patient stabilisé par un antidiabétique oral quelconque subit un stress de type fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale, une perte du contrôle glycémique peut survenir. Durant ces périodes, il pourra être nécessaire d'interrompre la prise de BIONORM® et d'administrer temporairement de l'insuline. **Hypoglycémie** : BIONORM® peut, comme les autres insulino-sécrétagogues, induire une hypoglycémie. Association avec d'autres insulino-sécrétagogues, induire une hypoglycémie. Association avec d'autres insulino-sécrétagogues : l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux finit par s'atténuer avec le temps chez de nombreux patients. Ceci peut être dû à une aggravation du diabète ou à une diminution de la réponse au médicament. Ce phénomène est appelé échec secondaire, pour le distinguer de l'échec primaire, au cours duquel le médicament est inefficace dès sa première utilisation chez un patient

donné. Avant de classer un patient en échec secondaire, on évaluera les possibilités d'ajustement de la dose et on contrôlera le suivi du régime alimentaire et de l'exercice physique. Le répaglinide agit par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique avec une courte durée d'action sur les cellules  $\beta$ . L'utilisation du BIONORM® en cas d'échec secondaire d'un autre insulino-sécrétagogue n'a pas été évaluée dans les études cliniques. Il n'a été réalisé aucune étude évaluant l'association avec d'autres insulino-sécrétagogues. Association avec l'insuline Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ou avec les thiazolidinediones : des études en association avec l'insuline NPH ou les thiazolidinediones ont été réalisées. Cependant, le rapport bénéfice risque n'est pas établi en comparaison avec d'autres associations thérapeutiques. **Association avec la metformine** : le traitement associé avec la metformine augmente le risque d'hypoglycémie. Syndrome coronarien aigu : l'utilisation du BIONORM® peut être associée à une augmentation de la fréquence du syndrome coronarien aigu (par exemple l'infarctus du myocarde). **Utilisation concomitante d'autres substances** : BIONORM® doit être utilisé avec précaution ou évité chez des patients prenant des médicaments ayant une action sur le métabolisme du répaglinide. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé. Interactions médicamenteuses et autres : On sait que certains médicaments influent sur le métabolisme du répaglinide, les interactions possibles doivent donc toujours être prises en compte par le prescripteur : Les études in vitro montrent que le répaglinide est essentiellement métabolisé par le CYP2C8, mais également par le CYP3A4. Les données cliniques chez des volontaires sains confirment le fait que le CYP2C8 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du répaglinide, le CYP3A4 jouant un rôle mineur. La contribution relative du CYP3A4 peut néanmoins augmenter si le CYP2C8 est inhibé. Par conséquent, le métabolisme, et donc la clairance du répaglinide, peuvent être modifiés par les substances inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450. Un suivi particulier devra être entrepris lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 et du 3A4 sont administrés simultanément avec le répaglinide. Les études in vitro montrent que le répaglinide semble être un substrat permettant sa capture active par le foie (via une protéine de transport des anions organiques dénommée OATP1B1). Les substances qui inhibent la protéine de transport OATP1B1 peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du répaglinide, comme cela a été démontré avec la ciclosporine (voir ci-dessous). Les substances suivantes peuvent accentuer et/ou prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide : gemfibrozil, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, triméthoprime, ciclosporine, autres antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêta-bloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), octréotide, alcool et stéroïdes anabolisants. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a multiplié l'aire sous la courbe (ASC) par 8,1 et la Cmax du répaglinide par 2,4. Sa demi-vie a été prolongée de 1,3 heures à 3,7 heures, ce qui pourrait augmenter et prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide, et la concentration plasmatique à 7 heures a, quant à elle, été multipliée par 28,6 par le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de gemfibrozil et de répaglinide est contre-indiquée. L'administration concomitante de triméthoprime (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC, de la Cmax et du t1/2 du répaglinide (respectivement de 1,6 fois, 1,4 fois et 1,2 fois) sans effets statistiquement significatifs sur la glycémie. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose sub-thérapeutique de répaglinide. Comme le profil de tolérance de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprime, l'utilisation concomitante de triméthoprime et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé. La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 mais également du CYP2C8, agit à la fois comme inducteur et comme inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un pré-traitement de sept jours par la rifampicine (600 mg), suivi par l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 4 mg) au septième jour a réduit l'ASC de 50 % (résultat de l'action inductrice et inhibitrice combinée). Lorsque le répaglinide a été administré 24 heures après la dernière dose de rifampicine, une réduction de 80 % de l'ASC du répaglinide a été observée (action inductrice seule). L'administration concomitante de rifampicine et de répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la dose du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inhibitrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à deux semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis, puissent présenter un effet similaire. L'effet du kétoconazole, un représentant type des inhibiteurs compétitifs puissants du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du répaglinide a été étudié chez des sujets sains. L'administration concomitante de 200 mg de kétoconazole et de répaglinide (dose unique de 4 mg) a multiplié par 1,2 l'ASC et la Cmax du répaglinide, le profil glycémique variant de moins de 8 %. L'administration concomitante de 100 mg d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4, chez des volontaires sains a également multiplié l'ASC par 1,4. Aucun effet significatif sur la glycémie n'a été observé chez des volontaires sains. Lors d'une étude d'interaction chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 250 mg de clarithromycine, un puissant inhibiteur suicide du CYP3A4, a légèrement augmenté l'ASC du répaglinide de 1,4 fois et sa Cmax de 1,7 fois, l'ASC incrémentielle moyenne de l'insuline sérique a été multipliée par 1,5 et sa concentration maximale par 1,6. Le mécanisme exact de cette interaction n'est pas clair. Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante

de répaglinide (dose unique de 0,25) et de ciclosporine (dose répétée de 100 mg) a multiplié par 2,5 fois l'ASC du répaglinide et par 1,8 fois la Cmax du répaglinide. Bien que cette interaction n'ait pas été établie pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de ciclosporine et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé. Lors d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (30 mg/kg/jour, pendant 4 jours), un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du CYP3A4, et de répaglinide (dose unique de 0,5 mg) a conduit à une augmentation de 2,3 fois (90 % IC [2,03-2,63]) de l'exposition systémique au répaglinide (ASC) par rapport au contrôle, de 1,6 fois (90 % IC [1,42-1,84]) la Cmax du répaglinide et à une faible diminution significative des valeurs de la glycémie. Dans la mesure où cette interaction n'a pas été établie pour des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentifs doivent être réalisés. Les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie. L'administration concomitante de cimétidine, de nifédipine, de gestrogènes ou de simvastatine, tous substrats du CYP3A4, avec le répaglinide, n'a pas affecté de façon significative les paramètres pharmacocinétiques du répaglinide. Le répaglinide n'a aucun effet clinique significatif sur les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la digoxine, de la théophylline ou de la warfarine administrées à des volontaires sains. Ainsi, aucun ajustement de la posologie de ces substances n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de répaglinide. Les substances suivantes peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du répaglinide : contraceptifs oraux, rifampicine, barbituriques, carbamazépine, thiazidiques, corticostéroïdes, danazol, hormones thyroïdiennes et sympathomimétiques. En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide, on surveillera le patient avec soin afin de détecter toute modification du contrôle glycémique. Lorsque le répaglinide est administré avec d'autres médicaments excrétés principalement par voie biliaire comme le répaglinide, une interaction potentielle peut être envisagée. **Population pédiatrique** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Il n'y a pas d'étude sur la prise de BIONORM® durant la grossesse. BIONORM® doit être évité pendant la grossesse. **Allaitement** : Il n'y a pas d'étude sur la prise de BIONORM® durant l'allaitement. BIONORM® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. **Fécondité** : Les données issues des études effectuées chez l'animal évaluant les effets sur le développement embryofœtal et la descendance ainsi que l'excrétion dans le lait sont décrites plus bas. Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Ce médicament n'a pas d'effet direct sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais peut entraîner des hypoglycémies. Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire pour éviter une hypoglycémie, en particulier ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les fluctuations de la glycémie, par exemple les hypoglycémies. La survenue de tels effets dépend de facteurs individuels, tels que les habitudes alimentaires, la posologie, l'exercice physique et le stress. Liste tabulée des effets indésirables : L'expérience acquise avec le BIONORM® et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants : **L'incidence est définie comme suit** : fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000, <1/100) ; rare (>1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections du système immunitaire : Réactions allergiques\* : Très rare. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypoglycémie : Fréquent. **Coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique** : Fréquence indéterminée. Affections oculaires : **Anomalies de la réfraction\*** : Très rare. Affections cardiaques : Maladie cardiovasculaire : Rare. Affections gastro-intestinales : Douleur abdominale, diarrhée : Fréquent. Vomissements, constipation : Très rare. Nausées : Fréquence indéterminée. **Affections hépatobiliaires** : Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques\*. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Hypersensibilité\* : Fréquence indéterminée. \*voir rubrique Description de certains effets indésirables ci-dessous. Description de certains effets indésirables : Réactions allergiques : Réactions d'hypersensibilité généralisées (par exemple réaction anaphylactique), ou réactions immunologiques comme des vascularites. **Anomalies de la réfraction** : On sait que les fluctuations de la glycémie peuvent causer des troubles de la vision transitoires, au début du traitement en particulier. Ces troubles n'ont été observés que dans quelques rares cas après le début du traitement avec le répaglinide. Lors des essais cliniques, aucun de ces cas n'a jamais imposé l'interruption du traitement par le répaglinide. Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques : Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été observés durant le traitement avec le répaglinide. La plupart de ces cas étaient modérés et transitoires et seuls quelques rares patients ont dû cesser le traitement en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques. Dans de très rares cas, une dysfonction sévère hépatique a été rapportée. **Hypersensibilité** : Des réactions d'hypersensibilité cutanée, de type érythème, démangeaisons, rougeurs et urticaire, peuvent survenir. Rien ne permet de suspecter une allergénicité croisée aux sulfamides, à cause de leur structure chimique différente. **Surdosage** : Le répaglinide a été administré avec une augmentation hebdomadaire des doses de 4 à 20 mg quatre fois par jour sur une période de 6 semaines. Aucun problème de sécurité ne s'est posé. Durant cette étude l'hypoglycémie était prévenue par augmentation de l'apport calorique.

Un surdosage relatif peut donc se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré avec apparition de symptômes d'hypoglycémie (vertiges, transpiration, tremblements, maux de tête, etc.). En cas de survenue de tels symptômes, des mesures adaptées doivent être prises pour corriger l'hypoglycémie (prise de glucides par voie orale). Les hypoglycémies plus sévères avec convulsions, perte de connaissance ou coma doivent être traitées par administration IV de glucose. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : Propriétés Pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines, code ATC : A10BX02. Mécanisme d'action : Le répaglinide est un sécrétagogue oral à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, un effet qui dépend du bon fonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques. Le répaglinide ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules  $\beta$  via une protéine cible différente des autres sécrétagogues. Les cellules  $\beta$  sont ainsi dépolarisées et les canaux calciques s'ouvrent. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ . Effets pharmacodynamiques : Chez des patients diabétiques de type 2, la réponse insulinothèque à un repas est survenue 30 minutes après la prise orale d'une dose de répaglinide. Ceci s'est traduit par un effet hypoglycémiant sur toute la durée du repas. La forte concentration d'insuline n'a pas persisté au-delà de la stimulation liée au repas. Les taux plasmatiques de répaglinide ont diminué rapidement et des faibles concentrations plasmatiques de ce médicament ont été relevées chez les patients diabétiques de type 2, 4 heures après l'administration. Efficacité et sécurité clinique : Une baisse de la glycémie dépendante de la dose a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu des doses de répaglinide comprises entre 0,5 et 4 mg. Les résultats des études cliniques ont montré que le répaglinide avait une efficacité optimale quand il était administré avant chaque repas principal (administration préprandiale). Le répaglinide doit habituellement être administré dans les 15 minutes précédant le repas, mais cet intervalle peut varier de 0 à 30 minutes avant le repas. Une étude épidémiologique a suggéré une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu chez les patients traités par répaglinide par rapport aux patients traités par sulfamides. Propriétés pharmacocinétiques : Absorption : Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal si bien que sa concentration plasmatique augmente rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Après avoir atteint ce maximum, la concentration plasmatique diminue rapidement. La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63 % (CV 11 %). Aucune différence significative de la pharmacocinétique du répaglinide n'a été mise en évidence quand le répaglinide était administré 0, 15 ou 30 minutes avant un repas ou chez des sujets à jeun. Dans les études cliniques il a été observé une importante variabilité interindividuelle (60 %) de la concentration plasmatique du répaglinide. La variabilité intraindividuelle est faible à modérée (35 %) et comme la posologie du répaglinide doit être adaptée en fonction de la réponse clinique, l'efficacité n'est pas affectée par la variabilité interindividuelle. Distribution : La pharmacocinétique du répaglinide est caractérisée par un faible volume de distribution de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires). Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98 %). Elimination : Le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures du sang. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ. Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif. Les métabolites du répaglinide sont principalement excrétés par la bile. Une fraction très réduite (moins de 8 %) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 1 % du médicament précurseur est retrouvé dans les fèces. Groupes de patients particuliers : Le degré d'exposition au répaglinide est augmenté chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et chez les patients diabétiques de type 2 âgés. L'aire sous la courbe ( $\pm$  DS) après une exposition à une dose unique de 2 mg (4 mg chez les patients insuffisants hépatiques) était de 31,4 ng/ml x heure (28,3) chez les volontaires sains, 304,9 ng/ml x heure (228,0) chez les patients insuffisants hépatiques et 117,9 ng/ml x heure (83,8) chez les patients âgés diabétiques de type 2. Après un traitement de cinq jours par le répaglinide (2 mg x 3/jour) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine : 20 - 39 ml/min), les résultats montrent une augmentation significative de deux fois de l'exposition (ASC) et de la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Population pédiatrique : Aucune donnée n'est disponible. Données de sécurité préclinique : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène lors des études animales. Une embryotoxicité et un développement anormal des membres chez les foetus et nouveaux-nés ont été observés chez des rates exposées à de fortes doses à la fin de la gestation et durant la période d'allaitement. Le répaglinide a été détecté dans le lait des animaux de laboratoire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : Durée de conservation : 24 mois. Précautions particulières de conservation : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Nature et contenance du récipient : Plaquettes thermoformées en Aluminium/ Aluminium en boîtes de 30 comprimés. **Mode d'emploi** : Voie orale. Condition de délivrance : Liste I. Présentation : Boîte de 30 comprimés. Numéro d'identification administrative : 0,5mg : 18/14A200/263, 1mg : 18/14A201/263, 2mg : 18/14A202/263. **Titulaire de la décision d'enregistrement** : Biopharm Spa, 18, Zone industrielle, Route de la gare, Haouche Mehieddine, Réghaia, Alger, Algérie.