

OCTOBRE 2015

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



**Louvain
médical**

**Empagliflozine (Jardiance®) : bénéfices
cardiovasculaires d'un hypoglycémiant**

Statines; lipoprotéine (a)

Comorbidité cardiovasculaire et hémophilie

Maladie coronaire chez la femme

XXIII^e Journée de Cardiologie

"Cardiologie et sport"

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie. Lorsque un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie **Monothérapie et association** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypovolémie (voir rubriques **Effets Indésirables**). **Populations particulières Patients insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

	Prix public ⁶
30 x 10 mg	49,54 €
30 x 25 mg	49,54 €
100 x 10 mg	146,7€
100 x 25 mg	146,7€

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



Jardiance®

(empagliflozine)

élimine le glucose de manière indépendante de l'insuline¹

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

100% remboursé en BI- et TRiThérapie ainsi qu'en combinaison avec insuline + 1 autre antidiabétique oral⁶

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

^a Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone et en association avec l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance. - Site internet: www.afmps.be/ / e-mail: adversedrugreactions@afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles. Editeur responsable: SCS



COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,
G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical
S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET
Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

▶ M. BUYSSCHAERT	M.P. HERMANS	PH. SELVAIS
B. BOLAND	F. HOUSIAU	E. SOKAL
Y. BOUTSEN	J. JAMART	C. SWINE
CH. BROHET	P. LALOIX	D. TENNSTEDT
E. COCHE	M. LAMBERT	J.P. THISSEN
I. COLIN	J. LEBACQ	B. TOMBAL
CH. DAUMERIE	CH. LEFEBVRE	D. VANPEE
L. DELAUNOIS,	B. LENGELÉ	D. VANTHUYNE
O. DESCAMPS	J. LONGUEVILLE	G. VERELLEN
O. DEVUYST	A. LUTS	J.C. YOMBI
S.N. DIOP	D. MAITER	
J. DONCKIER	J.M. MALOTEAUX	
A. FERRANT	L. MAROT	
J.L. GALA	J.L. MEDINA	
A. GEUBEL	D. MOULIN	
P. GIANELLO	R. OPSOMER	
M. GRAF	D. PESTIAUX	
PH. HANTSON	V. PREUMONT	
V. HAUFROID	C. REYNAERT	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
D. VANTHUYNE ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS	J. MELIN	D. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY	R.J. OPSOMER	FR. ZECH
C. HERMANS	A. PASQUET	S. GRANDJEAN.
M. LAMBERT	D. VANPEE	

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)

- Etudiants, jeunes promus, Maccs : 55€ TVAC
- Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE
▶ Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be
ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB
ISSN : 0024-6956
TVA BE 0445.001.455

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ▶ Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63
E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.louvainmedical.be

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans autorisation préalable écrite de la rédaction.

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1^{er} et 2^e année.

ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ▶ avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Bulletin mensuel du Secteur des Sciences de la Santé,
de l'Association des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be



Sommaire

Octobre 2015

DIABÉTOLOGIE

ACTUALITÉS

L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude *princeps*

M. Buysschaert 403

MÉDECINE INTERNE

MISE AU POINT

Pseudo-résistance aux statines. Intérêt de doser le taux de la lipoprotéine (a)

O.S. Descamps 409

HÉMATOLOGIE

ARTICLE ORIGINAL

Prise en charge des principales comorbidités cardiovasculaires chez le patient hémophile

C. Tutus, J.P. Pelgrim, F. Thys, C. Hermans 419

CARDIOLOGIE

ARTICLE ORIGINAL

Maladie coronaire chez la femme ou le risque coronarien n'est pas toujours où l'on croit qu'il est !

A. Pasquet, C. De Maeyer, J. Kefer, S. Gevaert 429

Sommaire

Octobre 2015

XXIII^e JOURNÉE DE CARDIOLOGIE

« CARDIOLOGIE ET SPORT »

L'activité physique, c'est bon pour la santé : évidences cliniques Th. Muller.....	435
Physiologie du cœur sportif ou entraîné. Comment mon cœur s'adapte-t-il à l'effort ? Ch. Beauloye.....	439
Quels sports pour le patient cardiaque ? A. Pasquet.....	443
La mort subite du sportif : qui est à risque ? Comment la dépister ? Ch. Scavée.....	449
La médecine du sport, pour qui, pour quoi ? H. Niens.....	453
Quand le sport est prescrit après un problème cardiaque. La réadaptation cardiaque. D. Vancraeynest.....	457

« SOCIO-ÉCONOMIQUE : LE CERTIFICAT D'APTITUDE SPORTIVE »

Le certificat d'aptitude au sport chez l'enfant S. Moniotte.....	461
J'ai 30 ans et je veux faire du sport : quel dépistage en vue du certificat d'aptitude ? C. Barbraud.....	469
J'ai plus de 35 ans et je veux (re)faire du sport. Quel dépistage ? D. Vancraeynest.....	473



LUC@RNE
VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à communication-externe-saintluc@uclouvain.be

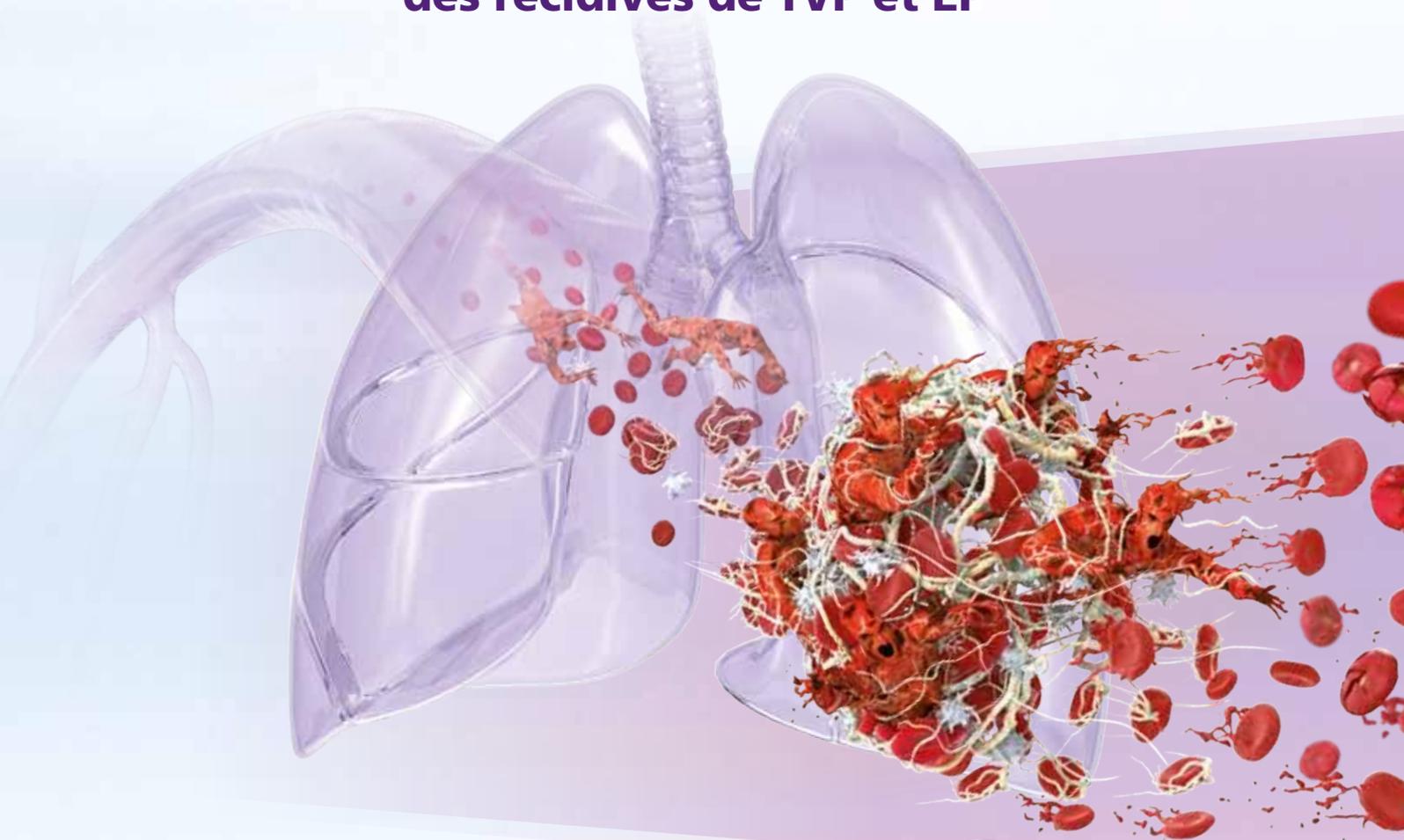
1^{er} anti-Xa direct par voie orale



Le NACO le plus prescrit au monde¹

NOUVEAU REMBOURSEMENT

**Traitement de l'EP et prévention
des récurrences de TVP et EP²**



**Xarelto[®],
désormais 4 indications remboursées**



Prévention des AVC et
des embolies systémiques²



Prévention des ETEV
en cas de chirurgie
orthopédique²



Traitement des TVP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une TVP aiguë²

**NOUVEAU
REMBOURSEMENT**



Traitement des EP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une EP aiguë²

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient : *Xarelto 10 mg :* 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), voir rubrique 4.4 du RCP. *Xarelto 15 mg :* 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté) voir rubrique 4.4 du RCP. *Xarelto 20 mg :* 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé (comprimé). *Xarelto 10 mg :* comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg :* comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg :* comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES - Indications thérapeutiques :** *Xarelto 10 mg :* prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). *Xarelto 15 mg et 20 mg :* prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration :** *Posologie Xarelto 10 mg :* la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise de 10 à 12 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidiennement normalement dès le lendemain. *Posologie Xarelto 15 et 20 mg :* Prévention des AVC et des embolies systémiques : la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidiennement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP :** la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie en cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement quotidiennement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidiennement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto :** *Xarelto 10 mg :* Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK) :* *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières :** **Insuffisance rénale :** *Xarelto 10 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières :** **Insuffisance rénale :** *Xarelto 10 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques Contre-indications et 5.2 du RCP). **Personnes âgées, poids et sexe :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioversion :** *Xarelto 15 mg - 20 mg :* Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. **Mode d'administration :** voie orale. *Xarelto 10 mg :* Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications :** *Xarelto 10 mg - 15 mg et 20 mg :* hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éteplixat, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5 du RCP). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du RCP). Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.6 du RCP). **Effets indésirables :** *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* **Résumé du profil de sécurité :** la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (6097 patients) :** dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë (3997 patients) :** dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences (4556 patients) :** dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale de traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients) :** dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale de traitement 41 mois). **Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (10225 patients) :** dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'ASa ou de l'ASa associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale de traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ($\geq 4\%$) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérothrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$, <1/10; peu fréquent $\geq 1/1000$, <1/100; rare $\geq 1/10000$, <1/1000; très rare <1/10000; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire) (peu fréquent). **Affections du système immunitaire :** réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **Affections du système nerveux :** Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires :** hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques :** tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires :** hypertension, hématomes (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** épistaxis; hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales :** Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation^a, diarrhée, vomissements^a (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires :** anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictere (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** douleur des extrémités^a (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires :** hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et hémorragie^a); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique^a) (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** fièvre^a, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé^a (rare). **Investigations :** élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines^a, élévation de la LDH^a, de la lipase^a, de l'amylase^a, des γ -GT^a (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante^a (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire^a (rare). **A :** effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). **B :** effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. **C :** effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). **Description de certains effets indésirables :** en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant. **Observations post-commercialisation :** Des cas d'angioedème et d'œdème allergique ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ($\geq 1/1000$, <1/100). **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **DELIVRANCE :** sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 12/2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.02.2015.2153

10 mg 10 comp : € 33,45
10 mg 30 comp : € 86,53
15 mg 28 comp : € 95,09
15 mg 98 comp : € 249,78
15 mg 42 comp : € 125,63
20 mg 28 comp : € 95,09
20 mg 98 comp : € 249,78

L'EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE®), UN NOUVEL HYPOGLYCÉMIANT DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2, DIMINUE AUSSI LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE : ANALYSE D'UNE ÉTUDE PRINCEPS

M. Buysschaert

Louvain Med 2015; 134 (8): 403-408

Le diabète de type 2 fait le lit d'une palette de complications cardiovasculaires. Leur prévention repose sur la maîtrise glycémique et celle des autres facteurs de risque.

Très récemment, un traitement de l'hyperglycémie chronique par empagliflozine (Jardiance®) a été associé à une plus-value significative en termes de cardioprotection. C'est ce que vient de démontrer une étude (EMPA-REG OUTCOME) : sous empagliflozine (10-25 mg/j), en ajout au traitement hypoglycémiant antérieur, les auteurs constatent, dans une cohorte de sujets à antécédents cardiovasculaires, par rapport à un placebo, une réduction significative (au cours d'un suivi de 3.1 an) du critère d'évaluation primaire (décès cardiovasculaire ; infarctus ou accident vasculaire non fatal) avec un HR (Hazard Ratio) de 0.86 (95.02 % CI :0.74-0.89) (p=0.04). Ces patients bénéficiaient déjà à l'inclusion de l'étude d'un traitement très adéquat des autres facteurs de risque cardiovasculaires, comme l'hypertension et la dyslipidémie. Les auteurs rapportent également une réduction importante des décès d'origine cardiovasculaire (-38 %, p<0.001), de la mortalité globale (-32 %, p<0.001) et des hospitalisations pour décompensation cardiaque (-35 %, p=0.002). L'effet secondaire principal est une augmentation des infections génitales.

Sachant cette vertu de cardioprotection, l'empagliflozine occupe désormais une place privilégiée dans une approche thérapeutique réfléchie des diabétiques de type 2 à haut risque.

PSEUDO-RÉSISTANCE AUX STATINES. INTÉRÊT DE DOSER LE TAUX DE LA LIPOPROTÉINE (A)

O.S. Descamps

Louvain Med 2015; 134 (8): 409-417

La réponse aux statines est très variable d'un individu à l'autre. Parmi les causes de faible réponse (résistance), la plus facile à explorer est de doser le taux de lipoprotéine (a). Chez un patient chez qui est découvert un taux de lipoprotéine (a) très élevé, le calcul du taux de « cholestérol LDL sensible aux statines » (« C-LDL vrai ») s'obtient en soustrayant le taux de « cholestérol LDL mesuré » par le taux de « cholestérol porté par la Lipoprotéine (a) », soit 30% du taux de Lp(a) exprimé en masse (mg/dL). La présence d'un taux de Lp(a) élevé et la cohérence de la réduction du taux de « C-LDL vrai » avec la réponse attendue selon le régime thérapeutique sont de bons arguments pour suspecter une pseudo-résistance aux statines.

PRISE EN CHARGE DES PRINCIPALES COMORBIDITÉS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE PATIENT HÉMOPHILE

C. Tutus, J.P. Pelgrim, F. Thys, C. Hermans

Louvain Med 2015; 134 (8): 419-428

L'espérance de vie des patients hémophiles s'est nettement améliorée ces dernières décennies.

Les patients hémophiles plus âgés développent outre les complications liées à leur maladie des comorbidités liées à l'âge. Comme la population générale, ils peuvent développer des pathologies cardiovasculaires ou néoplasiques auxquelles la communauté médicale n'a encore été que rarement confrontée.

Il s'agit donc d'un nouveau défi que de prendre en charge ces pathologies chez les patients hémophiles.

Cet article propose une revue de la prise en charge du syndrome coronarien aigu et de la fibrillation auriculaire chez le patient hémophile, deux pathologies fréquentes auxquelles l'urgentiste risque de devoir faire face.

MALADIE CORONAIRE CHEZ LA FEMME OU LE RISQUE CORONARIEN N'EST PAS TOUJOURS OÙ L'ON CROIT QU'IL EST !

A. Pasquet, C. De Maeyer, J. Kefer, S. Gevaert

Louvain Med 2015; 134 (8): 429-434

Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez les femmes le taux de mortalité est plus important que chez les hommes. Le diagnostic de syndrome coronarien aigu est souvent plus difficile chez la femme car les symptômes peuvent être atypiques. Les femmes présentant un infarctus sont en général plus âgées et ont plus de facteurs de risque coronariens. Paradoxalement, les femmes présentent des lésions coronaires moins importantes mais ont plus souvent des symptômes d'angor. Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques ont également plus de poids chez la femme et d'autres sont spécifiques des femmes.

XXIII^e JOURNÉE DE CARDIOLOGIE

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE, C'EST BON POUR LA SANTÉ : ÉVIDENCES CLINIQUES

Th. Muller

Louvain Med 2015; 134 (8): 435-438

L'activité physique et/ou sportive joue un rôle primordial dans la prévention de certaines maladies mentales et physiques. Lorsque la maladie est installée, l'activité physique et/ou sportive a un impact important sur l'évolution de la maladie.

PHYSIOLOGIE DU CŒUR SPORTIF OU ENTRAÎNÉ. COMMENT MON CŒUR S'ADAPTE-T-IL À L'EFFORT ?

Ch. Beauloye

Louvain Med 2015; 134 (8): 439-442

Que savons-nous à propos ?

Le système circulatoire est doué d'une grande capacité de réserve permettant de faire face à une augmentation de la consommation en oxygène et, de cette manière, soutenir un exercice physique.

Que nous apporte cet article ?

Cet article explicite les capacités de réserve du sujet normal et du sportif. Le cœur peut augmenter son débit en majorant son remplissage (réserve diastolique), en favorisant son éjection (réserve systolique) et en augmentant la fréquence cardiaque (réserve de fréquence). L'exercice physique régulier aboutit à une hypertrophie dite physiologique du ventricule gauche qui est associé à une augmentation de la capacité maximale à l'effort (VO₂ maximale). Le cœur du sportif garde et augmente ses capacités de réserve, a une augmentation de son métabolisme énergétique oxydatif et possède un développement des vaisseaux proportionnel au développement musculaire.

QUELS SPORTS POUR LE PATIENT CARDIAQUE ?

A. Pasquet

Louvain Med 2015; 134 (8): 443-447

Les bénéfices du sport ne sont plus à démontrer chez les patients porteurs d'une pathologie cardiaque. Toutefois tous les sports ne sont pas à conseiller chez tous les patients. Cet article revoit les principales pathologies cardiaques et les sports qui sont autorisés ou plutôt déconseillés aux patients.

LA MORT SUBITE DU SPORTIF : QUI EST À RISQUE ? COMMENT LA DÉPISTER ?

Ch. Scavée

Louvain Med 2015; 134 (8): 449-452

La mort subite du sportif est un événement rare, mais qui touche toutes les catégories d'âge. Les causes sont multiples, mais la piste cardiaque reste néanmoins la première étiologie à rechercher. L'origine du décès dépend d'abord de l'âge du sportif (avant ou après 35 ans). Chez les plus jeunes, la cardiomyopathie hypertrophique reste la cause la plus fréquente. Chez les plus âgés, la maladie coronaire est dans plus de 80% des cas retrouvée. Ensuite viennent bien entendu les conditions dans lesquelles les sportifs pratiquent leur sport : sport intensif, esprit de compétition, dopage, conditions atmosphériques, etc. Le trouble du rythme entraînant le décès est généralement une tachycardie ou fibrillation ventriculaire. Si aucune manœuvre n'est faite pour réanimer le sportif, le décès est certain. Vu le caractère soudain, généralement irréversible et non prédictible de ce décès, un dépistage avant la survenue de l'événement est donc indispensable. Les tests à réaliser durant le dépistage sont encore à l'heure actuelle débattus.

LA MÉDECINE DU SPORT, POUR QUI, POUR QUOI ?

H. Nielens

Louvain Med 2015; 134 (8): 453-455

La médecine du sport ne se limite pas à au diagnostic et la prise en charge des lésions traumatiques de l'appareil locomoteur. Lorsque la pratique du sport est intense, celle-ci peut entraîner des dysfonctionnements et affections de nombreux systèmes : cardiovasculaire, digestif, hématologique... De même, le champ d'action du médecin du sport ne se limite pas au suivi de sportifs de haut niveau nécessitant des compétences de disciplines très différentes. Un secteur en plein essor est celui de la « médecine de l'exercice » qui consiste à proposer à certains patients un programme individualisé et progressif d'activités physiques comme agent thérapeutique.

QUAND LE SPORT EST PRESCRIT APRÈS UN PROBLÈME CARDIAQUE. LA RÉADAPTATION CARDIAQUE

D. Vancraeynest

Louvain Med 2015; 134 (8): 457-459

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur le système cardiovasculaire sont démontrés. Les changements physiologiques induits par une activité sportive régulière participent à une meilleure qualité de vie du patient coronarien ou insuffisant cardiaque. Un programme de révalidation cardiaque bien conduit s'accompagne également d'une diminution de la mortalité globale dans ces deux populations de patients. Il appartient à chaque thérapeute d'en faire la promotion auprès des patients qui devraient en bénéficier.

LE CERTIFICAT D'APTITUDE AU SPORT CHEZ L'ENFANT

S. Moniotte

Louvain Med 2015; 134 (8): 461-467

Les accidents cardiovasculaires lors d'activités sportives chez l'enfant et l'adolescent sont heureusement rares mais peuvent être à l'origine de morts subites et justifient donc la recherche systématique des facteurs de risque chez tout sujet désirant pratiquer un sport. Il n'existe malheureusement pas de consensus sur la question du screening pré-sportif et d'intenses controverses portent sur ce qu'il doit éventuellement comporter, notamment l'adjonction d'un électrocardiogramme ou d'une épreuve d'effort au bilan clinique classique.

Une évaluation comportant une bonne anamnèse et un examen cardiovasculaire soigneux est évidemment indispensable avant toute délivrance de certificat d'aptitude sportive chez l'enfant.

J'AI 30 ANS ET JE VEUX FAIRE DU SPORT : QUEL DÉPISTAGE EN VUE DU CERTIFICAT D'APTITUDE ?

C. Barbraud

Louvain Med 2015; 134 (8): 469-472

Le dépistage pré participatif du sportif vise à identifier une pathologie cardiovasculaire potentiellement responsable de mort subite. Cependant, la mort subite du jeune sportif reste un événement heureusement rarissime, évalué à 1/100000 athlètes par an, rendant les politiques de dépistage à grande échelle coûteuses et peu rentables. Un examen clinique et une anamnèse fouillés sont les outils de première ligne indispensables au praticien. L'électrocardiogramme quant à lui reste controversé bien que très sensible et réduit à 4,2% le taux de faux entre les mains d'un médecin expérimenté et utilisant certains critères diagnostics tels que les critères de Seattle.

J'AI PLUS DE 35 ANS ET JE VEUX (RE)FAIRE DU SPORT. QUEL DÉPISTAGE ?

D. Vancraeynest

Louvain Med 2015; 134 (8): 473-475

Participer à une activité physique régulière est associé à une diminution de la mortalité globale et cardiovasculaire. Les exercices physiques intenses sont par contre associés à un risque accru de mort subite chez les patients coronariens non diagnostiqués. Identifier ces patients constitue un défi important. Le risque est lié à l'âge et aux facteurs de risque cardiovasculaire classiques. Une (auto)-évaluation basée sur les facteurs de risque cardiovasculaire et sur le niveau basal de capacité physique permet un tri assez rapide. Les individus dont le profil de risque est plus élevé doivent être évalués par un médecin et ceux dont le niveau d'aptitude physique basal est médiocre ou qui planifient des objectifs de ré-entraînement plus ambitieux bénéficieront de la réalisation d'un test d'effort.

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



ultibro[®]

breezhaler[®]

xolair[®]

omalizumab

L'EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE®), UN NOUVEL HYPOGLYCÉMIANT DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2, DIMINUE AUSSI LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE : ANALYSE D'UNE ÉTUDE PRINCEPS

M. Buyschaert

Empagliflozin (Jardiance®), a novel hypoglycemic agent in the treatment of Type 2 diabetes, also reduces cardiovascular risk: analysis of a princeps study

Cardiovascular morbidity and mortality are increased in Type 2 diabetes patients, when compared with a non-diabetic population. Prevention of macrovascular disease in diabetic patients is primarily based on glycemic control and adequate therapy of conventional risk factors.

Recently, empagliflozin (Jardiance®), a treatment of chronic hyperglycemia has been shown to be associated with improved cardiovascular outcomes. In the EMPA-REG OUTCOME study, type 2 diabetes patients at high risk of developing cardiovascular events displayed a lower rate of the primary composite cardiovascular outcome (death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction or non-fatal cerebrovascular accident) (HR: 0.86 [95.02 % CI:0.74-0.89]), as well as a reduction in cardiovascular death (-38 %, $p < 0.001$), death from any cause (-32 %, $p < 0.001$), and hospitalization for heart failure (-35 %, $p = 0.002$), when empagliflozin was added to prior antihyperglycemic treatment, as compared to patients receiving placebo instead. At inclusion, these patients were already adequately treated for conventional cardiovascular risk factors. Major side-effects were genital infections. In view of this data, empagliflozin should be considered a privileged agent in the therapeutic approach of Type 2 diabetic patients at high risk for cardiovascular events.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, empagliflozin, EMPA-REG OUTCOME study, cardiovascular complications, deaths, benefits

Le diabète de type 2 fait le lit d'une palette de complications cardiovasculaires. Leur prévention repose sur la maîtrise glycémique et celle des autres facteurs de risque.

Très récemment, un traitement de l'hyperglycémie chronique par empagliflozine (Jardiance®) a été associé à une plus-value significative en termes de cardioprotection. C'est ce que vient de démontrer une étude (EMPA-REG OUTCOME) : sous empagliflozine (10-25 mg/j), en ajout au traitement hypoglycémiant antérieur, les auteurs constatent, dans une cohorte de sujets à antécédents cardiovasculaires, par rapport à un placebo, une réduction significative (au cours d'un suivi de 3.1 an) du critère d'évaluation primaire (décès cardiovasculaire ; infarctus ou accident vasculaire non fatal) avec un HR (Hazard Ratio) de 0.86 (95.02 % CI : 0.74-0.89) ($p = 0.04$). Ces patients bénéficiaient déjà à l'inclusion de l'étude d'un traitement très adéquat des autres facteurs de risque cardiovasculaires, comme l'hypertension et la dyslipidémie. Les auteurs rapportent également une réduction importante des décès d'origine cardiovasculaire (-38 %, $p < 0.001$), de la mortalité globale (-32 %, $p < 0.001$) et des hospitalisations pour décompensation cardiaque (-35 %, $p = 0.002$). L'effet secondaire principal est une augmentation des infections génitales.

Sachant cette vertu de cardioprotection, l'empagliflozine occupe désormais une place privilégiée dans une approche thérapeutique réfléchie des diabétiques de type 2 à haut risque.

Que savons-nous à propos ?

L'empagliflozine, un inhibiteur sélectif des transporteurs SGLT-2 est un nouveau traitement du diabète de type 2.

Que nous apporte cet article ?

L'étude de Zinman *et al.* met en évidence un bénéfice cardiovasculaire patent de l'empagliflozine *per se* chez des patients diabétiques de type 2 à risque élevé de macroangiopathie.

What is already known about the topic?

Empagliflozin, a selective inhibitor of SGLT-2 cotransporter, is a new therapeutic class in the treatment of Type 2 diabetes.

What does this article bring up for us?

The study conducted by Zinman *et al.* highlights obvious cardiovascular benefits of empagliflozin *per se* in Type 2 diabetic patients at high risk of macrovascular disease.

INTRODUCTION

Que le diabète de type 2 soit en binôme avec le développement de complications chroniques cardiovasculaires est aujourd'hui un constat scientifiquement (et cliniquement) établi. Ces complications sont d'ailleurs responsables aux États-Unis de 75 % des hospitalisations de patients diabétiques – dont la mortalité cardiovasculaire est aussi deux à quatre fois plus fréquente que celles d'individus non diabétiques (1). Cette observation d'aujourd'hui est parfaitement en phase avec celle, plus ancienne, de Haffner *et al.* qui démontraient qu'un diabétique de type 2 sans aucun passé cardiovasculaire avait un risque d'infarctus myocardique identique à celui d'une personne non diabétique avec antécédents coronariens chargés (2).

Pour éviter – ou limiter – la survenue de ces lésions mortifères de macroangiopathie, une stratégie d'optimisation glycémique et de maîtrise systématique des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels est essentielle (3,4). Ceci étant, dans ce contexte, traiter l'hyperglycémie chronique par un médicament hypoglycémiant qui aurait une valeur ajoutée (un « bonus ») cardiovasculaire apparaîtrait, pour chaque praticien, comme le « Saint-Graal » diabétologique !

Les SGLT-2 inhibiteurs (SGLT-2 inh. pour Sodium - coupled Glucose transporter type 2 inhibitors) sont une nouvelle classe d'agents antihyperglycémiant qui, par leur action glucorétique, améliore le contrôle du diabète d'une manière indépendante de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Par leur mécanisme à cible rénale, ils amènent, en parallèle, une perte pondérale et une réduction de la pression artérielle (5 pour une revue). Sachant ce bénéfice multidimensionnel, les SGLT-2 inhibiteurs ont trouvé, en 2015, leur place dans l'algorithme thérapeutique de l'ADA (*American Diabetes Association*) et de l'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) (6).

En septembre 2015, les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME, présentés en session plénière au Congrès européen de Diabétologie (EASD), viennent de démontrer avec éclat que l'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur spécifique des SGLT-2, réduisait aussi, drastiquement, le risque cardiovasculaire de patients diabétiques de type 2 aux antécédents de macroangiopathie.

Le but de cet article est de proposer une revue exhaustive de ces résultats, publiés online dans le *New England Journal of Medicine* (7) et de les intégrer dans l'approche thérapeutique moderne sur le « terrain ».

DESIGN (ARCHITECTURE) DE L'ÉTUDE

1. Résumé

EMPA-REG OUTCOME est un essai prospectif en double aveugle qui compare l'empagliflozine (E) aux doses de 10 (E 10) et 25 mg/jour (E 25) à un placebo. Ses modalités

pratiques ont été publiées par Zinman *et al.* en 2014 (8). Le but de l'étude était d'évaluer sa sécurité cardiovasculaire *per se* par rapport à un placebo (mise en évidence d'abord d'une « non infériorité » statistique) avec observation subséquente éventuelle (si la non infériorité est prouvée) d'un effet de cardioprotection (mise en évidence d'une « supériorité » statistique) dans une cohorte de patients diabétiques de type 2 à (très) haut risque cardiovasculaire. Ont été inclus des patients âgés de plus de 18 ans, avec une hémoglobine glycatée (HbA_{1c}) entre 7.0 et 10.0 % (sauf pour les sujets diabétiques thérapeutico-naïfs : entre 7.0 et 9.0 %) et un index de poids corporel inférieur à 45 kg/m². Un risque élevé cardiovasculaire était un critère absolu d'inclusion. L'empagliflozine à la dose quotidienne de 10 ou 25 mg ou le placebo étaient administrés pendant toute la durée de l'étude en ajout au traitement hypoglycémiant antérieur (y compris l'insuline). Après douze semaines de suivi, ce traitement devait être ajusté par les praticiens selon les « règles locales » pour obtenir dans deux groupes (E et placebo) le « meilleur contrôle glycémique possible ». En parallèle, les facteurs de risque « non glycémique » devaient également faire l'objet d'une thérapie adéquate, déclinée selon les habitudes et algorithmes conventionnels.

La « non infériorité » et l'éventuelle « supériorité » statistique de l'empagliflozine vs. le placebo reposaient sur un critère d'évaluation primaire composé défini par la survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus myocardique non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral non mortel (3P-MACE, pour *3 Points-Major Adverse Cardiovascular Events*). Les principaux critères d'évaluation secondaire étaient un objectif 4P-MACE (avec ajout au 3P-MACE d'une hospitalisation pour angor instable) ainsi que les événements cardiovasculaires considérés individuellement et la microangiopathie dont l'évolution sera analysée à plus long terme. L'étude devait être menée jusqu'à la survenue de 691 événements (objectifs primaires), ce qui permettait une analyse statistique complète avec interprétation univoque des résultats. L'évolution cardiovasculaire des patients reposait dans un premier temps sur la comparaison du groupe (E 10+E 25) et du groupe contrôle, et dans un second temps des groupes E 10 et E 25 individualisés vs. le groupe contrôle.

2. Patients

Sept mille vingt malades ont été inclus dans l'étude dont la durée médiane a été de 3,1 années. Ils ont été recrutés dans 42 pays. Leurs caractéristiques à l'inclusion stratifiées au départ selon quatre groupes (E 10, E 25, E 10+25 et placebo) sont indiquées dans le Tableau 1. Il montre que les sujets sont parfaitement identiques dans les cohortes E et placebo. C'est le cas, entre autres, en termes d'âge (63 ans), d'index de poids corporel (30.6 kg/m²), de pression artérielle systolique et diastolique et de durée du diabète (Tableau 1). Par ailleurs, tous les patients inclus dans chacun des groupes ont des antécédents cardiaques chargés : près de 50 % d'entre eux ont un passé d'infarctus myocardique et 10 % de décompensation cardiaque. Leurs taux d'HbA_{1c} de LDL – et HDL cholestérol, ainsi que de filtration

glomérulaire (GFR) (évaluée par le MDRD) sont également comparables (Tableau 1). Il est intéressant de mentionner, dans le cadre rénal, qu'on identifie dans chaque groupe 26 % des sujets avec une GFR inférieure à 60 ml/min/1.73 m² et 40 % avec albuminurie élevée au-delà de 30 mg/g de créatinine. Les traitements à l'inclusion étaient harmonieusement répartis entre les groupes tant pour les hypoglycémiant (y compris l'insuline, prescrite chez près

de 50 % des malades) que pour les hypotenseurs (chez 95 % des sujets, avec en majorité une prescription d'ACE-inhibiteurs), les hypolipémiants (chez plus de 80 % des patients, avec en majorité le choix d'une statine) et les antiagrégants plaquettaires (chez 90 % des sujets).

Une interruption précoce des traitements (« discontinuation ») a été colligée chez 25 % des patients. Ceci étant, 97 %

Tableau 1. Caractéristiques des patients

	Placebo (n=2333)	E 10 (n=2343)	E 25 (n=2342)	E 10+ E 25+ (n=4687)
âge (années)	63.2±8.8	63.0±8.6	63.2±8.6	63.1±8.6
sexe masculin)*	72.0	70.5	71.9	71.2
BMI (kg/m²)	30.7±5.2	30.6±5.2	30.6±5.3	30.6±5.3
durée diabète* (années)				
<1	2.2	2.9	2.6	2.7
1-5	15.9	14.4	16.0	15.2
5-10	24.5	24.9	25.2	25.1
>10	57.4	57.7	56.3	57.0
tension artérielle systolique (mmHg)	135.8±17.2	134.9±16.8	135.6±17.0	135.3±16.9
tension artérielle diastolique (mmHg)	76.8±10.1	76.6±9.8	76.6±9.7	76.6±9.7
hypoglycémiant*				
metformine	74.3	73.7	73.9	73.8
sulfamides	42.5	42.0	43.9	43.0
DPP-4 inhibiteurs	11.4	12.0	10.5	11.3
glitazones	4.3	4.1	4.4	4.2
GLP-1 RA	3.0	2.9	2.5	2.7
insuline	48.6	48.3	47.8	48.0
hypotenseurs*	95.2	95.0	94.7	94.9
hypolipémiants*	79.9	82.1	80.9	81.5
statines	76.0	77.9	77.0	77.4
antiagrégants*	89.6	89.5	88.1	88.8
HbA_{1c} (%)	8.08±0.84	8.07±0.86	8.06±0.84	8.07±0.85
LDL-cholestérol (mg/dl)	84.9±35.3	86.3±36.7	85.5±35.2	85.9±36.0
HDL-cholestérol (mg/dl)	44.0±11.3	44.7±12.0	44.5±11.8	44.6±11.9
triglycérides (mg/dl)	170.7±121.2	168.4±127.3	172.6±132.0	170.5±129.7
GFR (ml/min/1.73 m²) <60*	73.8±21.1 26.0	74.3±21.8 25.8	74.0±21.4 25.9	74.2±21.6 25.9
Albuminurie normale (<30 mg/g créatinine)*	59.2	59.9	59.1	59.5

* exprimé en % des patients ; + groupe combiné de l'analyse cardiovasculaire

ont complété l'étude et une évaluation de leur statut vital a été obtenue chez 99.2 % des participants, contribuant ainsi indirectement à la puissance statistique de l'essai.

RÉSULTATS

1. Dans le champ cardiovasculaire

Comme indiqué dans le tableau 2, l'étude met en évidence, de manière « forte », un bénéfice cardiovasculaire dans le groupe empagliflozine (E 10 + E 25 combiné) par rapport au placebo.

En termes d'objectif primaire (décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal), les résultats à trois ans démontrent en effet une réduction de risque de 14 %, signant une supériorité statistique de l'empagliflozine par rapport au placebo ($p=0.04$). Ce résultat « global » est sous-tendu par une diminution du risque de mortalité cardiovasculaire de 38 % ($p<0.001$) et de mortalité totale (cardiovasculaire et non cardiovasculaire) de 32 % ($p<0.001$) sous empagliflozine vs. placebo. L'étude montre également sous empagliflozine une diminution de 35 % du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque ($p=0.002$). Sous empagliflozine, 4.5 % des patients ont présenté un infarctus non silencieux vs. 5.2 % dans le groupe placebo. Quant au risque d'un accident vasculaire cérébral, il apparaît légèrement majoré (de manière non significative) mais reste très semblable dans

les deux groupes dès lors qu'on ne considère pas, dans une analyse post hoc, les événements survenus plus de trente jours après arrêt du médicament (HR :1.06 [0.79-1.41]). Dans les études de sous-groupes, il existait une certaine hétérogénéité pour l'objectif primaire en termes d'âge (< et > 65 ans) et d'HbA_{1c} (< et >8.5 %) mais, à l'opposé, aucune interaction significative pour les décès cardiovasculaires.

Il est essentiel de noter que, pour l'ensemble de ces résultats, la « divergence » empagliflozine vs. placebo émerge déjà après les trois premiers mois de traitement, démontrant ainsi un bénéfice très rapide du médicament actif. Il est également intéressant de mentionner que les résultats cardiovasculaires sont quasi identiques chez les patients traités par E 10 et E 25 analysés séparément vs. le placebo.

2. Dans le champ de la glycémie et des autres facteurs de risque

Zinman *et al.* observent dans le groupe interventionnel (combiné) versus le placebo une amélioration globale des facteurs de risque glycémique et non glycémique (7). Ils objectivent, entre autres, une réduction de l'HbA_{1c} de l'ordre de 0.4 % au cours du suivi ainsi qu'une perte pondérale de 3 %. Les auteurs rapportent également une diminution respectivement de 4 et 2 mm de la tension artérielle systolique et diastolique sous empagliflozine. Les taux de LDL – et de HDL cholestérol augmentent modestement sous traitement actif avec un rapport LDL/HDL inchangé.

Tableau 2. Synopsis des principaux résultats cardiovasculaires (CV)

	Placebo °	E 10+E 25 °	Hazard Ratio (95 % CI)	Évolution du risque	P
objectif primaire 3P-MACE	12.1	10.5	0.86 (0.74-0.91)	-14%	NI* <0.001 S**= 0.04
objectif secondaire 4P-MACE	14.3	12.8	0.89 (0.78-1.01)	-11%	NI* <0.001 S**= 0.08 (NS)
décès CV	5.9	3.7	0.62 (0.49-0.77)	-38%	<0.001
décès (toutes causes, y compris CV)	8.3	5.7	0.68 (0.57-0.82)	-32%	<0.001
hospitalisations pour décompensation cardiaque	4.1	2.7	0.65 (0.50-0.85)	-35%	0.002
infarctus non fatal (sauf infarctus silencieux)	5.2	4.5	0.87 (0.70-1.09)	-13%	0.22 (NS)
accident vasculaire cérébral fatal ou non	3.0	3.5	1.18 ⁺ (0.89-1.56)	+18%	0.26 (NS)

° en % des patients ayant présenté l'événement

*NI : Non infériorité ; ** S : Supériorité ; NS : Non Significatif

+ HR : 1.06 (0.79-1.41) en ne tenant pas compte des événements survenus > 30 jours après arrêt du médicament

DISCUSSION

EMPA-REG OUTCOME s'impose comme un jalon – un temps fort – dans l'histoire moderne de la diabétologie clinique. Elle permet en effet une avancée majeure dans la prise en charge thérapeutique du patient diabétique ciblant, par-delà le contrôle glycémique, son enjeu cardiovasculaire. Récemment, SAVOR-TIMI 53 (9), EXAMINE (10) et TECOS (11) avaient démontré la sécurité cardiovasculaire (non infériorité vs. le placebo) des inhibiteurs DPP-4 et ELIXA celle d'un agoniste du GLP-1 (lixisenatide) (12).

EMPA-REG OUTCOME s'en démarque en objectivant, dans une cohorte de patients diabétiques, au même profil cardiovasculaire, non seulement une « non infériorité » mais une « supériorité » statistique par rapport au placebo dans le champ de la macroangiopathie. Avec en particulier une réduction de mortalité cardiovasculaire proche de 40 % et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 35 % ! Ces résultats sont déjà observés à la dose de 10 mg/j, ce qui a une implication pratique évidente.

Il est important de noter que ce dividende est obtenu chez des diabétiques alors qu'une prise en charge holistique des facteurs de risque était déjà, à l'inclusion, très adéquate. D'autres études devront néanmoins vérifier si ces résultats positifs peuvent être extrapolés à des catégories différentes de diabétiques, en particulier indemnes de pathologie cardiaque.

En parallèle aux données cardiovasculaires, ce que rapporte également l'essai, est une diminution modeste de l'HbA_{1c} couplée à une perte pondérale modérée et à une réduction légère de la pression artérielle sous empagliflozine par rapport au placebo. Il existe également une très légère augmentation en cours d'étude des taux de LDL – et HDL cholestérol – avec un rapport *in fine* inchangé, rassurant sur le plan clinique.

Ceci étant, le(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) qui rend(en)t compte de ces bénéfices cardiovasculaires de l'empagliflozine reste(nt) équivoque(s). Au vu de leur émergence très rapide (trois mois par rapport au placebo), il est improbable qu'ils puissent être expliqués par les « simples » réductions de l'HbA_{1c}, de la pression artérielle (13), par la perte pondérale ou un « effet » lipides. Le rôle d'une activité diurétique de l'empagliflozine (par diurèse osmotique) chez ces patients cardiologiquement fragiles a été à juste titre évoqué. Par ailleurs, l'empagliflozine améliore aussi la rigidité des parois artérielles (14). Il est plausible qu'un mécanisme pluriel intégrant ces différentes modifications, y compris hémodynamiques, soit la clé des avantages cardiovasculaires observés, à l'image des données d'intensification multifactorielle dans l'étude STENO 2 (15).

À la question pertinente d'un (éventuel) effet de classe [SGLT-2 inh.], il est aujourd'hui prématuré de conclure : les études en cours (CANVAS [pour la canagliflozine] ; DECLARE-TIMI 58 [pour la dapagliflozine]) devraient

apporter à cette interrogation, respectivement en 2017 et 2019, des réponses scientifiquement validées.

Les effets indésirables de l'empagliflozine tout au long de l'étude sont comparables à ceux observés sous placebo, à l'exception d'une plus grande fréquence d'infections génitales, ce qui confirme des observations déjà récurrentes (5,15). L'absence d'acidocétose (17) et/ou de fractures pendant le traitement par empagliflozine est un constat rassurant pour son utilisation à long terme.

En conclusion, EMPA-REG OUTCOME démontre un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 à haut risque. L'étude peut être considérée *a priori* comme un « tournant » thérapeutique. Elle devrait néanmoins être confirmée, y compris chez des sujets indemnes de macroangiopathie. À ce stade, il est rationnel de conclure que l'essai renforce la place des SGLT-2 inhibiteurs dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2 et transcende celle de l'empagliflozine dans la réflexion thérapeutique et l'approche du diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Ce message est essentiel pour les cliniciens confrontés au diabète de type 2 et à ses complications morbides.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La macroangiopathie, en particulier cardiaque, est fréquente chez le diabétique de type 2. L'empagliflozine (Jardiance®) est un glucorétique de la classe des SGLT-2 inhibiteurs qui apporte un bénéfice patent en termes de morbi – mortalité cardiovasculaire chez des patients à risque. Il trouve donc une place à part entière dans l'approche thérapeutique du diabétique de type 2 aux antécédents cardiovasculaires.

RÉFÉRENCES

1. Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4^e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (4): 229-34.
3. Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
4. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L *et al.*; for the VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197-2206.
5. Buysschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur sglt-2 dans le traitement du diabète de type 2 Pourquoi ? Comment ? Avec quels résultats ? *Louvain Med* 2015 ; 134 (7) : 339-346.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 september 17; DOI: 10.1056/NEJ-Moa1504720.
8. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014 Jun 19;13:102.
9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1317-26.
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327-35.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, *et al.* for the TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242.
12. Résultats présentés en juin 2015 à l'American Diabetes Association à Boston
13. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ; on behalf of EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38(3):420-8. doi: 10.2337/dc14-1096.
14. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Hach T, Woerle HJ *et al.* 4B.02: the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin reduces blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2015; 33 Suppl 1:e53. doi: 10.1097/01.hjh.0000467486.05191.41.
15. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6):580-91.
16. Scott LJ. Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014; 74(15):1769-84. doi: 10.1007/s40265-014-0298-1.
17. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-1642 | DOI: 10.2337/dc15-1380.

Correspondance

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
martin.buysschaert@uclouvain.be

PSEUDO-RÉSISTANCE AUX STATINES. INTÉRÊT DE DOSER LE TAUX DE LA LIPOPROTÉINE (A)

O.S. Descamps

Pseudo-resistance to statins. Usefulness of measuring lipoprotein (a) levels

The response to statins varies highly from one individual to another. Among the causes to explore in the event of a low response (resistance) to statins, the easiest is the measurement of lipoprotein (a) (Lp(a)) levels. For a patient with very high lipoprotein (a) levels, calculating the level of "LDL-cholesterol sensitive to statins" ("true LDL-C") is done by subtracting the "measured level of LDL-cholesterol" by the level of "cholesterol carried by Lp(a)", or 30% of the Lp(a) expressed in mass (mg/dL). High Lp(a) levels, as well as the consistency in the reduction of the "true LDL-C" level with the expected response to the therapeutic regimen, are good arguments in favor of a pseudo-resistance to statins.

What is already known about the topic?

The response to statins differs highly

- from one subject to another.
- Prior to questioning the patient's treatment compliance, it may be useful to explore the biological causes of such a resistance that are independent of the patient's will!

What does this article bring up for us?

- High lipoprotein(a) [Lp(a)] levels may be accounted for by an apparent resistance to statin therapy, also termed pseudo-resistance; this therapy like any other hypolipemic therapy has no effect on the cholesterol carried by Lp(a).
- In such case, the level of "LDL-cholesterol insensitive to statins" is equal to 30% of the Lp(a) expressed in mass (mg/dL). A "normal" effect of statin therapy is to be expected only on the "LDL-cholesterol sensitive to statin" level, meaning the measured LDL-cholesterol level minus the level of "LDL-cholesterol insensitive to statin".
- Should a "true" resistance to statin therapy be present, high Lp(a) levels are likely associated with increased cardiovascular risks.

KEY WORDS

Cardiovascular risk, thromboembolism, diabetes, cardiovascular prevention, lipoprotein, LDL cholesterol, lipoprotein (a), genetics, statins, atherosclerosis, familial hypercholesterolemia

La réponse aux statines est très variable d'un individu à l'autre. Parmi les causes de faible réponse (résistance), la plus facile à explorer est de doser le taux de lipoprotéine (a). Chez un patient chez qui est découvert un taux de lipoprotéine (a) très élevé, le calcul du taux de « cholestérol LDL sensible aux statines » (« C-LDL vrai ») s'obtient en soustrayant le taux de « cholestérol LDL mesuré » par le taux de « cholestérol porté par la Lipoprotéine (a) », soit 30% du taux de Lp(a) exprimé en masse (mg/dL). La présence d'un taux de Lp(a) élevé et la cohérence de la réduction du taux de « C-LDL vrai » avec la réponse attendue selon le régime thérapeutique sont de bons arguments pour suspecter une pseudo-résistance aux statines.

Que savons-nous à propos ?

- La réponse aux statines est très variable d'un individu à l'autre.
- Avant de mettre en cause la bonne adhérence du patient au traitement, il est utile d'explorer les causes biologiques indépendantes de la volonté du patient !

Que nous apporte cet article ?

- Un taux élevé de lipoprotéines (a) [Lp(a)] peut expliquer une apparente résistance aux statines (appelée dans ce cas « pseudo-résistance ») car ce traitement comme tout autre traitement hypolipémiant n'a aucun effet sur le cholestérol transporté par les lipoprotéines (a).
- Dans ce cas, le taux de « cholestérol LDL insensible aux statines » est égal en valeur au tiers du taux de Lp(a) exprimé en masse (mg/dL). On ne peut espérer un effet "normal" de la statine que sur le taux "sensible", c'est à dire le taux mesuré moins le taux insensible.
- Inversement, l'existence d'une telle résistance doit donc faire suspecter un taux élevé de Lp(a) et donc aussi un risque cardiovasculaire plus élevé.

CAS CLINIQUE

Histoire cardiovasculaire du patient

Homme de 53 ans hospitalisé pour un accident vasculaire cérébral.

Ses facteurs de risque sont l'âge, le sexe masculin, un tabagisme (10 cigarettes par jour), une sédentarité et des antécédents familiaux cardiovasculaires prématurés. Son frère est décédé à 62 ans du « cœur » dont il avait été opéré préalablement.

La mise au point étiologique de l'AVC a révélé une athérosclérose des artères carotidiennes mais sans sténose significative et une sclérose de la valvule aortique à l'échographie cardiaque. Il n'y avait pas de troubles du rythme cardiaque.

Le profil lipidique (tableau 1) montre un taux de cholestérol LDL (C-LDL) à 144 mg/dL au moment de l'accident vasculaire cérébral. Les taux de cholestérol HDL et de triglycérides sont normaux. Des taux de C-LDL du même ordre de grandeur ont été retrouvés dans des rapports biologiques antérieurs: 155 mg/dL en 2013 et 141 en 2012.

Évolution sous traitements hypolipémiants.

Le taux de C-LDL est jugé trop élevé, puisque selon les recommandations de 2011 en matière de prévention cardiovasculaire (¹), la cible en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique (maladie cardiovasculaire) est « moins de 70 mg/dL ». L'alimentation est rééquilibrée pour corriger l'excès de graisses saturées qu'il mangeait sous la forme de viandes hachées et fromage gras et un traitement par statine est immédiatement instauré durant son hospitalisation. *L'atorvastatine 40 mg* prescrite devrait réduire le C-LDL de 50% (tableau 2) pour atteindre un taux de C-LDL de 72 mg/dL.

Curieusement, lors du contrôle deux mois plus tard (tableau 1), le taux de C-LDL n'est descendu qu'à 104 mg/dL, soit une réduction de seulement -27%. Le contrôle suivant sous le même traitement est tout aussi décevant. Le patient assure pourtant à chaque fois qu'il a bien suivi le traitement et le régime. Le médecin propose alors d'augmenter la dose d'*atorvastatine* à 80 mg dont on peut espérer une réduction de 55%. Mais après 3 mois, le C-LDL n'a été réduit que de -29% et n'atteint toujours pas l'objectif de « moins de 70 mg/dL ». Pensant à une résistance spécifique à l'*atorvastatine*, il propose de la *rosuvastatine* à la dose maximale de 40 mg. L'effet est peu convaincant (tableau 1).

Tableau 1 Évolution du profil lipidique sous l'effet du traitement

Visites	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Traitement (R/)	<i>Basal</i>	<i>Atorva 40 mg</i>	<i>Atorva 40 mg</i>	<i>Atorva 80 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>
							<i>+ eze 10 mg</i>	<i>+ Eze 10 mg</i>
Poids (kg) pour une taille de	95	91,3	93,1	91,8	92,3	91,7	92,1	91
Index de masse corporelle (Kg/m ²)								
Pression artérielle (mmHg)	135/75	130/75	140/85	135/70	140/75	135/75	140/75	130/80
Tabac	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholestérol total (mg/dL)	221	178	182	174	172	178	162	163
Cholestérol-HDL (mg/dL)	46	47	49	47	46	48	46	47
Triglycérides (mg/dL)	157	135	131	126	151	137	151	129
Cholestérol-LDL (mg/dL)	144	104	107	102	96	103	86	90
Lipoprotéine (a) (nmol/L)								464
Lipoprotéine (a) (mg/dL)								193
Réductions observées (calculées) du C-LDL		-27%	-26%	-29%	-33%	-29%	-41%	-38%
Réductions espérées (théoriques) du C-LDL		-50%	-50%	-55%	-52%	-52%	-70%	-70%
Taux de C-LDL espérés par ce R/ (mg/dL)	144	72	72	65	69	69	43	43
Différence C-LDL observés - espérés (mg/dL)		32	35	37	27	34	42	47

RÉSISTANCE AUX STATINES ?

Il existe une variabilité interindividuelle considérable dans la réponse aux statines (2, 3). Les valeurs de réduction du C-LDL exposées dans le tableau 2 ne représentent en effet que des moyennes. En général la variation (exprimée par la déviation standard) est de l'ordre de 20 à 30 % de cette moyenne.

Les facteurs responsables de telles variations sont génétiques et/ou acquises. Il existe plus de 30 gènes pouvant contribuer via des mutations ou des polymorphismes à cette variabilité ; les autres facteurs sont l'âge, l'ethnie, le sexe, les niveaux de hsCRP et divers facteurs métaboliques (2, 3).

Deux causes de variabilité valent la peine d'être explorées.

Tableau 2 Pouvoir de réduction des statines et estimation de l'effet attendu dans différents scénarios de concentrations mesurées de C-LDL. Cette table est d'application dans la population générale sans tenir compte de la Lp(a). En effet, la distribution en taux de Lp(a) est telle que seulement 15% des patients ont un taux supérieur à 50 mg/dL qui serait celui au-delà duquel la contribution du cholestérol des Lp(a) (au moins 18 mg/dL) commence à influencer sur la mesure du C-LDL et donc d'affecter l'effet mesuré des statines.

			TAUX BASAL DE CHOLESTEROL-LDL							
			220	200	180	160	140	120	100	80
MÉDICAMENT	DOSE (mg)	RÉDUCTION MOYENNE	TAUX ATTEINT DE CHOLESTÉROL SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT							
Ezetimibe	10	17%	183	167	150	133	117	100	83	67
Atorvastatine	10	38%	138	125	113	100	88	75	63	50
	20	44%	122	111	100	89	78	67	56	44
	40	50%	110	100	90	80	70	60	50	40
	80	55%	100	91	82	73	64	55	45	36
Atorvastatine + ezetimibe 10 mg	10	50%	110	100	90	80	70	60	50	40
	20	55%	100	91	82	73	64	55	45	36
	40	60%	88	80	72	64	56	48	40	32
	80	63%	81	74	67	59	52	44	37	30
Fluvastatine	10	17%	183	167	150	133	117	100	83	67
	20	23%	169	154	138	123	108	92	77	62
	40	29%	157	143	129	114	100	86	71	57
	80	33%	147	133	120	107	93	80	67	53
Fluvastatine + ezetimibe 10 mg	10	33%	147	134	121	107	94	80	67	54
	20	38%	136	124	112	99	87	74	62	50
	40	43%	124	113	102	90	79	68	57	45
	80	48%	114	103	93	83	72	62	52	41
Pravastatine + ezetimibe 10 mg	10	17%	183	167	150	133	117	100	83	67
	20	23%	169	154	138	123	108	92	77	62
	40	33%	147	133	120	107	93	80	67	53
Pravastatine + ezetimibe 10 mg	10	33%	147	133	120	107	93	80	67	53
	20	38%	138	125	113	100	88	75	63	50
	40	41%	129	118	106	94	82	71	59	47
Rosuvastatine	10	44%	122	111	100	89	78	67	56	44
	20	47%	116	105	95	84	74	63	53	42
	40	52%	105	95	86	76	67	57	48	38
Rosuvastatine + ezetimibe 10 mg	10	60%	88	80	72	64	56	48	40	32
	20	63%	81	74	67	59	52	44	37	30
	40	70%	67	61	55	48	42	36	30	24
Simvastatine	10	29%	157	143	129	114	100	86	71	57
	20	38%	138	125	113	100	88	75	63	50
	40	41%	129	118	106	94	82	71	59	47
	80	47%	116	105	95	84	74	63	53	42
Simvastatine + Ezetimibe 10 mg	10	47%	116	105	95	84	74	63	53	42
	20	50%	110	100	90	80	70	60	50	40
	40	57%	96	87	78	70	61	52	43	35
	80	58%	92	83	75	67	58	50	42	33

Tableau 3 Estimation du taux de C-Lp(a) et du taux de "vrai" C-LDL dans différents scénarios de concentrations mesurées de C-LDL et de Lp(a)

LDL-C mesuré (mg/dL)	Lp(a) mesuré en nmol/L	Lp(a) mesuré en mg/dL (masse)	Cholestérol associé au Lp(a) [C-Lp(a)]	«Vrai» LDL-C
<i>Calcul :</i>		<i>nmol/L x 0.4167 = mg/dL</i>	<i>30% de masse de Lp(a) (en mg/dL)</i>	<i>[LDL-C mesuré] - [C-Lp(a)]</i>
70	350	146	44	26
70	250	104	31	39
70	150	62	19	51
70	50	21	6	64
70	15	6	2	68
100	350	146	44	56
100	250	104	31	69
100	150	62	19	81
100	50	21	6	94
100	15	6	2	98

1ère piste. Le patient est-il hypo-synthétiseur ?

Schématiquement, en dehors de l'hypercholestérolémie familiale où le défaut d'élimination explique indubitablement le taux élevé de C-LDL, on peut imaginer que l'hypercholestérolémie chez une personne peut être le fait soit d'une synthèse augmentée de cholestérol (par le foie), soit d'une absorption excessive du cholestérol intestinal : pour un taux de cholestérol donné, si pour certains patients, la synthèse est augmentée, pour d'autres, c'est l'absorption qui est augmentée. Par conséquent, on peut dire aussi que chez les premiers, l'absorption est relativement plus faible que chez les seconds, et inversement, chez les seconds, la synthèse est relativement plus faible que chez les premiers. Les premiers sont dits « hypersynthétiseurs » (et donc aussi « relativement » hypoabsorbants) et les seconds sont dits « hyperabsorbants » (et donc aussi « relativement » hypo-synthétiseurs). Chez les patients « hyper-absorbants/hypo-synthétiseurs » de cholestérol, la réponse aux inhibiteurs de synthèse (les statines) sera donc relativement plus faible. Mais par contre, la réponse aux inhibiteurs d'absorption (ézétimibe) sera amplifiée. Bien que logique en théorie, la littérature reste très controversée pour supporter clairement l'existence d'un tel scénario (2). Mais, même si cela reste spéculatif, il est très facile de le tester en prescrivant l'ézétimibe en combinaison avec la statine et en observant si cette addition rattrape le manque d'effet de la statine.

2ème piste. Un taux élevé de lipoprotéine (a)

La lipoprotéine (a) est l'assemblage d'une particule LDL sur laquelle est fixée, par un pont disulfure à l'apolipoprotéine B, une molécule d'apolipoprotéine (a) (4). La lipoprotéine (a) est donc, comme la particule LDL, une lipoprotéine riche en cholestérol : on estime qu'en terme de masse, et vu la variabilité en taille de l'apolipoprotéine (a), la Lp(a) peut contenir de 30 à 45% de cholestérol (4).

Or, ni la méthode conventionnelle d'estimation du C-LDL (basée sur la formule de Friedewald¹), ni la mesure dite directe du C-LDL² ne tiennent compte du fait qu'une fraction des particules « LDL » est en réalité composée de particules Lp(a). Ainsi, la mesure du C-LDL inclut aussi le cholestérol des Lp(a). Et donc, la présence de Lp(a) induit un risque de surestimation de la mesure du taux de cholestérol des particules LDL nues, en proportion d'autant plus importante que le taux de Lp(a) est très élevé (tableaux 3 et 4).

Un tel scénario peut induire une « fausse résistance aux statines » ou pseudo-résistance. En effet, seules les particules LDL « nues » ou « vraies » (et donc le cholestérol transporté par ces particules) sont sensibles aux statines. Pour rappel, par leur inhibition de la *synthèse de cholestérol intrahépatique* et la chute de la *concentration intracellulaire en cholestérol*, les statines induisent une *surexpression compensatrice des « récepteurs aux LDL »* sur les surfaces des

1 Formule de Friedewald basée sur trois dosages indépendants : cholestérol total (CT), cholestérol-HDL (HDL-C) et triglycérides(TG) : [C-LDL] = [TC] - [HDL-C] - [TG]/5

2 Elles sont basées sur l'action consécutive de deux réactifs, le premier est destiné à bloquer ou solubiliser sélectivement certaines classes de lipoprotéines, le second permet le dosage spécifique enzymatique du C-LDL dans la même cuvette.

Tableau 4

[C-LDL] mesuré = [C-LDL vrai] + [C-Lp(a)].

[C-LDL vrai] ou [C-LDL sensible aux statines] = [C-LDL mesuré] – [C-Lp(a)]

Avec

[C-LDL vrai] : taux de cholestérol transporté par les particules LDL

[C-Lp(a)] : taux de cholestérol transporté par les particules Lp(a)

[C-Lp(a)] = 30%* de [Lp(a)]_{masse (mg/dL)}

[Lp(a)]_{masse (mg/dL)} = [Lp(a)]_{molaire (nmol/L)} x facteur de conversion**

* Prenons 30 % plutôt que 45% pour être conservateur et ne pas trop sous-estimer le taux de « C-LDL vrai ».

** Le facteur de conversion est fourni par la firme qui commercialise les kits de dosage. Pour le kit de ROCHE (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2), il est de 0,4167.

cellules hépatiques, d'où l'augmentation de *clairance des particules LDL* et la réduction du cholestérol (C-LDL) plasmatique. Le régime et la plupart des autres hypolipémiants agissent de la même façon, en réduisant d'une façon ou d'une autre (réduction de l'apport ou de l'absorption alimentaire, augmentation du turnover de conversion du cholestérol en acides biliaires ...) la concentration intracellulaire en cholestérol, mettant en branle la surexpression des récepteurs aux LDL. Par contre, **les particules Lp(a) ne peuvent pas être captées par le récepteur au LDL (4) et donc sont insensibles à l'action des statines.**

Le « C-LDL vrai » sur lequel peut agir une statine peut être estimé en soustrayant le cholestérol des Lp(a), soit 30 à 45% de la masse de Lp(a) de la mesure du C-LDL (tableau 4).

Chez un patient avec un taux de Lp(a) très élevé, il peut en résulter l'apparence d'une réponse moindre aux statines, soit une « pseudo-résistance ». En effet, la statine réduit le taux de cholestérol des particules de C-LDL (« C-LDL vrai »), mais c'est la mesure du C-LDL sur lequel elle agit qui est incorrecte (figure 1).

Un tel phénomène n'est pas rare et se retrouve même fréquemment chez des patients avec un syndrome néphrotique dont les taux de Lp(a) dépassent parfois plus de 300 mg/dL (5). Cette idée a aussi été confirmée chez des patients hypercholestérolémiques associant aussi des concentrations élevées de Lp(a) (> 60 mg/dL) : sous traitement par statines, la réduction du C-LDL était proportionnelle au rapport C-LDL/Lp(a) avant traitement (6). Même observation chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (HF) puisque l'HF s'accompagne souvent de concentrations élevées de Lp(a) (7).

Une récente étude à la recherche des causes génétiques à la résistance aux statines (8) en identifia deux : le gène APOE (codant pour l'apolipoprotéine E) dont l'effet est clairement pharmacogénétique et le gène LPA (codant pour la Lp(a)) dont l'effet sera dit plutôt « pseudo-pharmacogénétique ».

ÉPILOGUE CHEZ NOTRE PATIENT

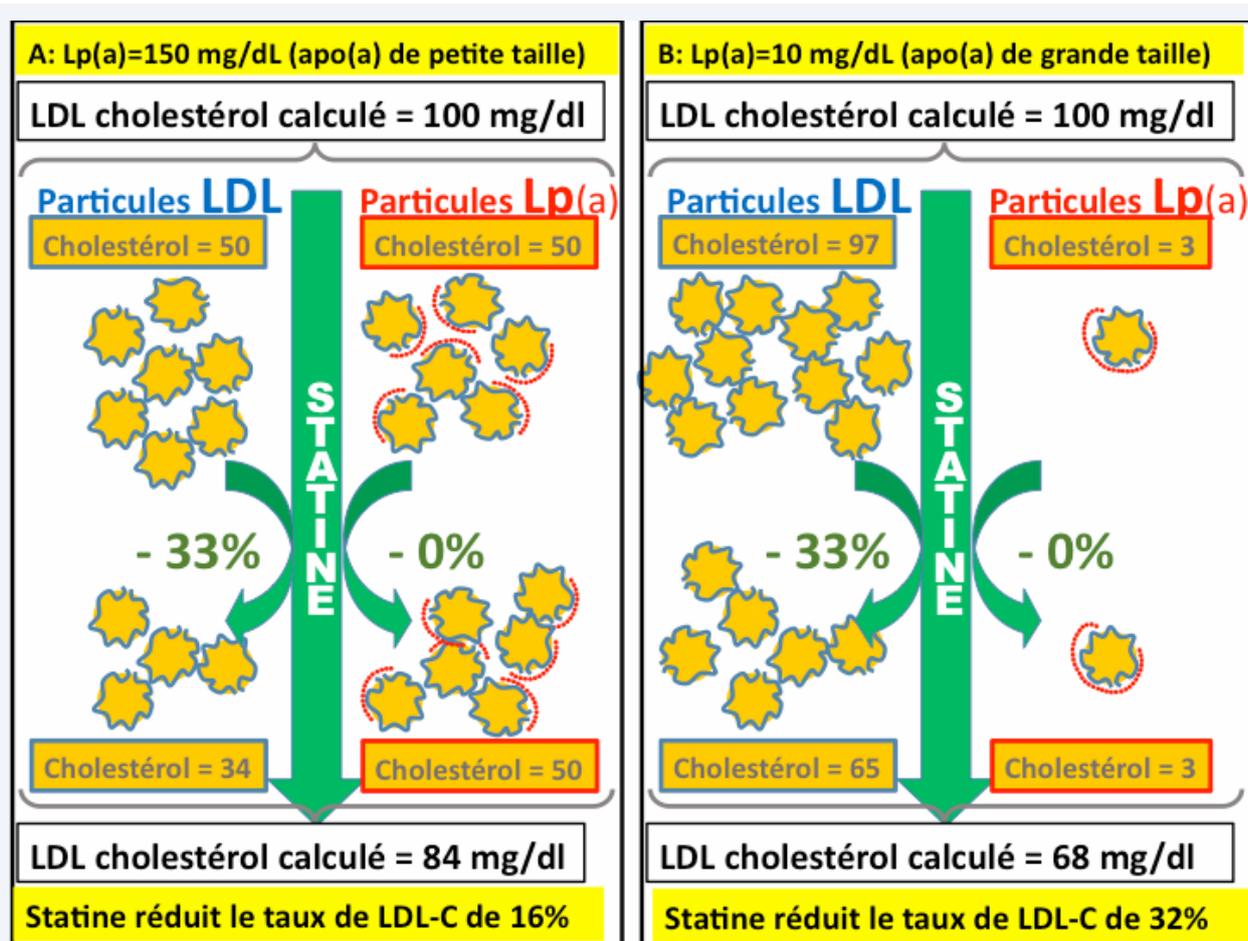
Chez notre patient, l'hypothèse d'une « hyperabsorption/hyposynthèse » a été explorée mais rejetée : la prescription de 10 mg d'Ezetrol® (ézétimibe) ajoutée à la rosuvastatine 40 mg n'a donné qu'une faible réduction additionnelle (-3%), peu compatible avec la réduction habituelle additionnelle de l'ézétimibe (-18 à -25%) et encore moins compatible avec la réduction espérée chez un patient « hyperabsorbeur » (qui devrait dépasser largement les -25%)

Le dosage de lipoprotéine (a) réalisé en laboratoire (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2 de Roche) a révélé par contre un taux extrêmement élevé : 464 nmol/L soit, en masse 193 mg/dL (on multiplie par le facteur de conversion de 0,4167 fourni par la firme Roche)

CE TAUX ÉLEVÉ DE LP(A) SUGGÈRE TROIS COMMENTAIRES

1. Une explication à la résistance aux statines

Il s'agit d'ailleurs d'une "pseudo-résistance" plutôt qu'une résistance pharmacologique. Avec un taux de Lp(a) de 464 nmol/L soit, en masse 193 mg/dL, la Lp(a) contribue pour 58 mg/dL (= 30% x 193 mg/dL) du C-LDL mesuré. On peut donc estimer les taux de « C-LDL vrai » (sensible aux statines) en soustrayant 58 des valeurs de



Légende : Compte tenu que la concentration de cholestérol porté par les particules Lp(a) (« C-Lp(a) », soit 30% du taux en masse de la LP(a)), est plus élevée chez A (C-Lp(a) = 50 mg/dL) que chez B (C-Lp(a) = 3 mg/dl), la concentration de cholestérol porté par les LDL « nues » (« C-LDL vrai ») n'est que de 50 mg/dL chez A contre 97 mg/dL chez le patient B. Contrairement aux particules LDL nues, les particules Lp(a) sont insensibles aux statines (voir texte). Ainsi, au départ, la concentration de cholestérol « sensible aux statines » sera plus basse chez A (« C-LDL vrai » = 50 mg/dL) que chez B (97 mg/dL). Et donc, même si les deux patients reçoivent la même statine (ici de puissance théorique de 33% ; ex : simvastatine 20 mg), le médecin ne verra qu'une baisse étonnement modérée de 100 mg/dL à 84 mg/dL (-16%) chez A comparé à une baisse « normale » de 100 mg/dL à 68 mg/dL (-32%) chez B.

Figure 1. Illustration de la résistance aux statines induite par un taux de Lp(a) très élevé chez le patient A (Lp(a) = 150 mg/dL) en comparaison avec la situation plus habituelle d'un patient B ayant un taux de Lp(a) normal (Lp(a) = 10 mg/dL). Chez les deux patients, le taux de C-LDL calculé selon Friedewald (ou mesuré directement) est de 100 mg/dL

Tableau 5 Conséquence du taux très élevé de Lp(a) (464 nmol/L ou 193 mg/dL) chez notre patient : estimation du taux de cholestérol transporté par les particules Lp(a), du taux de « vrai » C-LDL et explication de la pseudo-résistance.

Visites	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Traitement (R/)	<i>Basal</i>	<i>Atorva 40 mg</i>	<i>Atorva 40 mg</i>	<i>Atorva 80 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>
							<i>+ eze 10 mg</i>	<i>+ Eze 10 mg</i>
Cholestérol-LDL mesuré (mg/dL)	144	104	107	102	96	103	86	90
cholestérol-Lp(a) calculé (mg/dL)	58	58	58	58	58	58	58	58
Calcul = 30% de 193 mg/dL (inchangé par statine/ezetimibe)								
Cholestérol-LDL "vrai" calculé (mg/dL)	86	46	49	44	38	45	28	32
Calcul : LDL-C mesuré - Lp(a)-cholestérol								
Réduction du C-LDL "vrai" (ou C-LDL sensible aux statines/EZE)		-46%	-43%	-49%	-56%	-48%	-68%	-63%
Réduction espérée (théorique) du "C-LDL		-50%	-50%	-55%	-52%	-52%	-70%	-70%

C-LDL mesurés (Tableau 5). Sur base de ces valeurs, on peut estimer que le taux de « C-LDL vrai » a répondu aux statines et à l'ézétimibe d'une manière tout à fait cohérente avec les réductions théoriques attendues. **Cette observation et la présence d'un taux très élevé de Lp(a) plaident donc en faveur d'une pseudo-résistance liée à la Lp(a)** et non d'une résistance pharmacologique. La statine a bien fonctionné sur la partie sensible à ce traitement, c'est-à-dire les particules « LDL nues ».

2. Faut-il réduire le C-LDL plus bas ?

Chez ce patient qui a un risque très élevé compte tenu de son antécédent cardiovasculaire, les recommandations de 2011 (1) suggèrent de corriger au mieux les facteurs de risque et notamment de réduire le C-LDL en dessous de 70 mg/dl si cela est possible ou sinon, d'au moins 50%. **Mais à quel C-LDL, cela réfère t'il chez notre patient ? « C-LDL vrai » ou C-LDL mesuré ?** S'il est vrai que le taux de « C-LDL vrai » est bien en dessous des taux recommandés pour ce niveau de risque cardiovasculaire, le taux de C-LDL mesuré reste largement au-dessus du taux cible. On peut opposer ici deux conduites différentes basées sur de toutes aussi bonnes argumentations.

Attitude 1. On considère que c'est la somme [C-LDL vrai + C-Lp(a)] soit le taux de C-LDL mesuré qui doit être amenée en dessous de la cible. Après tout, on trouve identiquement des particules LDL nues et Lp(a) au sein des plaques d'athérome, et les unes comme les autres ont une sensibilité à s'oxyder et à produire une réaction inflammatoire susceptible d'enfler la plaque athéromateuse. Si, pour arriver à réduire cette somme en dessous (ou proche) de 70 mg/dL, il faut réduire « C-LDL vrai » à des valeurs très basses, l'étude IMPROVE-IT avec l'ézetimibe (9, 10) et deux autres avec les AntiPCSK9 (11, 12) nous confortent en ce qui concerne l'innocuité des taux extrêmement bas de C-LDL (même <25 mg/dL) et du bénéfice en terme de prévention de réduction largement en dessous de 70 mg/dl.

Attitude 2. On considère que seul le taux de C-LDL vrai doit être amené en dessous de la cible. Dans cette attitude, on considère la Lp(a) comme un facteur de risque comme un autre. D'autre part, les recommandations sont basées sur des études menées sur de larges populations, dont la distribution en taux de Lp(a) est telle que peu d'entre eux ont un taux qui interfère avec la mesure de C-LDL. La règle des 70 mg/dL s'est donc établie sur la base des données d'une majorité des sujets pour lesquels les taux de « C-LDL mesurés » étaient égaux aux taux de « C-LDL vrais » sans trop d'interférence des taux de Lp(a).

Il est difficile de trancher entre ces deux attitudes. Sans doute, la prudence intimerait de réduire le « C-LDL mesuré » (via sa fraction « C-LDL vrai ») au maximum des moyens thérapeutiques disponibles, comme chez notre

patient qui reçoit une dose maximale d'une statine puissante (rosuvastatine) en combinaison avec l'ézétimibe.

Eventuellement, on pourrait y adjoindre 2g/jour de niacine (commencer par des petites doses de 100 M/J et augmenter progressivement). Si elle est bien tolérée, cette addition réduirait de 20% et le taux de « C-LDL vrai », et le taux de Lp(a)_{masse} (et donc aussi de C-Lp(a)) (13).

Le patient sera sans doute un très bon candidat pour les thérapies futures avec les anticorps anti-PCSK9 (4, 14). En attendant, le mieux est de contrôler autant que possible les autres facteurs de risque (poids, alimentation, sédentarité). Leur correction ne changera rien au taux de Lp(a), mais réduira encore le risque cardiovasculaire.

3. Dépister la famille !

Comme le taux de Lp(a) est en grande partie génétiquement déterminé (4), d'autres membres de la famille sont susceptibles de partager un taux semblablement élevé en Lp(a). Un dosage de la Lp(a) s'impose donc chez les enfants du patient mais aussi ceux de son frère très probablement victime aussi d'un taux très élevé de Lp(a) au vu de ses antécédents. Le dépistage devra être étendu autant que possible à tous les autres membres de la famille.

Chez les porteurs d'un taux élevé de Lp(a), le risque cardiovasculaire estimé sur base des facteurs classiques de risque devra être majoré, et le taux de C-LDL devra être corrigé en conséquence. L'intérêt du dosage de la Lp(a) se révèle surtout intéressant chez les personnes dont le risque est intermédiaire (SCORE entre 2 et 5%) et où il peut y avoir une hésitation à commencer une statine. Un taux élevé de Lp(a) fera basculer ces patients dans une catégorie de risque élevé, susceptible de bénéficier d'un traitement par statine.

Chez les porteurs plus âgés d'un taux élevé de Lp(a), il sera raisonnable de corriger plus intensivement le taux de C-LDL. On pratiquera aussi une surveillance échographique du cœur à la recherche de lésions des valves aortiques, puisqu'on sait que des taux élevés de Lp(a) sont la cause de sténose valvulaire aortique.

LIMITATIONS ET PRUDENCE

On ne pourra jamais exclure formellement la possibilité d'une adhérence imparfaite (volontaire ou involontaire) niée par le patient. Disons que la répétition des visites et la cohérence des résultats réduisent le risque d'une telle éventualité. Curieusement (observation personnelle), tous les taux élevés de Lp(a) observés ne s'accompagnent pas nécessairement d'une pseudo-résistance. Ceci est sans doute lié au fait que le dosage de la Lp(a) reste délicat et diverses méthodes donnent des résultats parfois très

3 Organisation Mondiale de la Santé/ International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Cette valeur de référence a été établie à l'aide de deux tests ELISA utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre deux épitopes uniques différents d'apo (a).

divergents (4) : par exemple : 75 mg/dL avec une méthode versus 213 mg/dL avec une autre (observation personnelle). L'idéal est de bénéficier d'une dosage réalisé à l'aide d'une méthode de nouvelle génération qui utilise des anticorps reconnaissant une seule copie d'apo(a) par particule et qui est validée par rapport à des valeurs de référence internationale de l'OMS/IFCC³. Le résultat obtenu avec cette méthode est donc indépendant de la taille d'apo(a) (raison principale de l'hétérogénéité des particules Lp(a)) et peut être exprimé en nanomoles par litre (nmol/L). C'est le cas de la méthode utilisée ici (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2 de Roche).

Aborder le problème de l'adhérence est une des plus grands défis en prévention cardiovasculaire. Une attitude la plus éthique possible est de mise (15). La découverte d'un taux de Lp(a) élevé peut expliquer une certaine résistance aux statines.

Une telle découverte doit aussi appeler à d'autres réflexes tel celui d'abaisser au maximum des possibilités le taux de C-LDL mesuré et celui de pratiquer des dosages de Lp(a) et d'estimer le risque cardiovasculaire chez d'autres membres de la famille (tableau 6).

CONCLUSIONS

Devant tout patient répondant mal aux statines, s'il est utile d'interroger l'adhérence au traitement du patient, des causes plus organiques ne doivent pas être négligées.

Tableau 6 Quelques conseils lorsque l'on découvre un taux très élevé de Lipoprotéine (a) (Lp(a)) chez son patient.

CONSÉQUENCES POSSIBLE	ACTIONS
Pseudo-résistance aux statines	La réponse aux statines est-elle celle attendu ? Calculer $[C\text{-LDL vrai}] = [C\text{-LDL}] - [0,3 \times Lp(a)_{\text{mg/dL}}]$ La réduction du [C-LDL vrai] par la statine est-elle celle attendu ?
Facteur de risque cardiovasculaire (CV) familial	Mesurer la Lp(a) + profil lipidique et autres facteurs classiques de risque CV chez les autres membres de la famille
Facteur de risque cardiovasculaire (CV)	Si le risque CV est intermédiaire (SCORE 2 – 5%), la Lp(a) élevée déplace le risque vers un « risque élevé ». ⇒ Statine pour réduire le LDL < 100 mg/dL Si le risque est élevé (HF, SCORE de 5 – 9%), la Lp(a) élevée déplace le risque vers un « risque très élevé ». ⇒ traitement pour réduire le LDL près de 70 mg/dL Si le risque est très élevé (histoire CV ou SCORE > 10%), ⇒ traitement pour réduire le taux de LDL-C mesuré autant que possible en dessous de 70 mg/dL
Facteur de risque de pathologie valvulaire aortique	Dépister une anomalie valvulaire aortique. Si anomalie, corriger le profil lipidique comme si le patient était en catégorie de risque très élevé (histoire cardiovasculaire)

CV = cardiovasculaire ; HF = Hypercholestérolémie familiale

RÉFÉRENCES

- 1 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ; Belgian Atherosclerosis Society; Belgian Lipid Club. New European guidelines for the management of dyslipidaemia in cardiovascular prevention. *Rev Med Liege* 2012;67(3):118-27.
- 2 Descamps OS, De Sutter J, Guillaume M, Missault L. Where does the interplay between cholesterol absorption and synthesis in the context of statin and/or ezetimibe treatment stand today? *Atherosclerosis* 2011; 217(2):308-21.
- 3 Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, Hanson ME, Tershakovec AM. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2015; 240(2):482-9.
- 4 Descamps OS. Renaissance de la Lipoprotéine (a). *Louvain Med* 2015; XX; XXX-XXX.
- 5 Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K *et al.* Lipoprotein (a)- and low-density lipoprotein-derived cholesterol in nephrotic syndrome: Impact on lipid-lowering therapy? *Kidney Int* 2004; 66: 348-54.
- 6 Scanu AM, Hinman J. Issues concerning the monitoring of statin therapy in hypercholesterolemic subjects with high plasma lipoprotein (a) levels. *Lipids* 2002; 37: 439-44.
- 7 Miltiados G, Saougos V, Cariolou M, Elisaf MS. Plasma lipoprotein (a) levels and C-LDL cholesterol lowering response to statin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 353-5.
- 8 Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T *et al.* Genome-wide association study of genetic determinants of C-LDL response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). *J Lipid Res* 2012; 53: 1000-11.
- 9 Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézétimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la société belge d'athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 692-701.
- 10 Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézétimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *J Cardiol* 2015 ; 27(1): 15-19.
- 11 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
- 12 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
- 13 Descamps OS. La niacine ou acide nicotinique, une riposte du passé face aux défis modernes de la prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2009; 128, 9: 295-307.
- 14 Descamps OS, De Backer G, Balligand J-L, Scheen AJ, Persu A, Ducobu J, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le C-LDL cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133 (8): 566-576.
- 15 Descamps OS. Ethique du quotidien : soigner le dialogue en prévention cardiovasculaire; (p. 27-44). in S. Arslan, W. Hesbeen (coord.), *Soin(s). Perspectives éthiques*, Paris, Seli Arslan 2015.

Correspondance

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS

Hôpital de Jolimont
Département de Médecine Interne et Centre de Recherche
Médicale de Jolimont
Rue Ferrer, 159
B-7100 Haine Saint-Paul
olivierdescamps@hotmail.com

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Eflexor -Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée, Eflexor -Exel 75 mg gélules à libération prolongée, Eflexor -Exel 150 mg gélules à libération prolongée **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Eflexor-Exel 37,5 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Eflexor-Exel 75 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Eflexor-Exel 150 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée. Eflexor-Exel 37,5 mg : Gélule opaque avec tête grise claire et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Eflexor-Exel 75 mg : Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Eflexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0.

4.1 Indications thérapeutiques Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble d'anxiété sociale Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration** *Episodes dépressifs majeurs* La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. *Trouble d'Anxiété généralisée* La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. *Trouble d'Anxiété sociale* La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. *Utilisation chez les patients âgés* Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par ex. : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. *Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans* La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. *Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique* D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. *Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale* Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GRF < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. *Voie orale* Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés

**Vous pensez
EFEXOR-EXEL® ?**



SIMPLE!

Pour votre **profil***,
prescrivez
EFEXOR-EXEL®



*lorsqu'il s'agit
de produits remboursés
avec alternative générique



A partir de mai 2015		
75 mg	7 gél.	6,83€
	28 gél.	10,17€
	56 gél.	20,09€
	98 gél.	26,15€
150 mg	28 gél.	17,94€
	56 gél.	25,24€
	98 gél.	49,71€

par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 Effets indésirables** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hyperhidration (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Affections hématologiques et du système lymphatique* **Fréquence indéterminée:** Thrombocytopenie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie régénérative, neutropénie, pancytopenie *Affections du système immunitaire* **Fréquence indéterminée:** Réaction anaphylactique *Affections Endocriniennes* **Fréquence indéterminée:** Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) *Troubles du métabolisme et de la nutrition* **Fréquent:** Perte d'appétit **Fréquence indéterminée:** Hyponatrémie *Affections psychiatriques* **Fréquent:** Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux **Peu fréquent:** Hallucinations, déréalisation, agitation, Trouble de l'orgasme (femmes), Apathie, Hypomanie, Bruxisme **Rare:** Manie **Fréquence indéterminée:** Idées et comportements suicidaires*, Délire, agressivité* *Affections du système nerveux* **Très fréquent:** Sensations vertigineuses, Céphalées*** **Fréquent:** Sédation, Tremblements, Paresthésies, Hypertonie **Peu fréquent:** Akathisie/Agitation, psychomotrice, Syncope, Myoclonies, *Troubles de la coordination et de l'équilibre* **Rare:** dysgueisie **Fréquence indéterminée:** Convulsions *Syndromes Neuroleptique Malin (SNM), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidales incluant dystonie et dyskinésie, Dyskinésie tardive* *Affections oculaires* *Troubles visuels, incluant vision troubles, Mydriase, Troubles de l'accommodation* **Fréquence indéterminée:** Glaucome à angle fermé *Affections de l'oreille et du labyrinthe* **Fréquent:** Tinnitus **Fréquence indéterminée:** Vertiges *Affections cardiaques* Palpitations Tachycardie Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes) *Affections vasculaires* **Fréquent:** Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur) **Peu fréquent:** Hypotension orthostatique **Fréquence indéterminée:** Hypotension, Hémorragie (saignement muqueux) *Affections respiratoires, thoraciques et médastinales* **Fréquent:** Bâillements **Peu fréquent:** Dyspnée **Fréquence indéterminée:** Eosinophilie pulmonaire *Affections gastro-intestinales* **Très fréquent:** Nausées, sécheresse buccale **Fréquent:** Vomissements, Diarrhée, Constipation **Peu fréquent:** Hémorragie gastro-intestinale **Fréquence indéterminée:** Pancréatite *Affections hépatobiliaires* **Fréquence indéterminée:** Hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique *Affections de la peau et des tissus sous-cutanés* **Très fréquent:** Hyperhidration (incluant sueurs nocturnes) **Peu fréquent:** Angio-œdème, Réaction de photosensibilité, Erythème, Eruption, Alopecie **Fréquence indéterminée:** Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire *Affections musculosquelettiques et systémiques* **Fréquence indéterminée:** Rhabdomyolyse *Affections du rein et des voies urinaires* **Fréquent:** Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie **Peu fréquent:** Rétention urinaire **Rare:** Incontinence urinaire *Affections des organes de reproduction et du sein* **Fréquent:** Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* **Fréquent:** Asthénie, fatigue, frissons *Investigations* **Fréquent:** Augmentation de la cholestérolémie **Peu fréquent:** Prise de poids, perte de poids **Fréquence indéterminée:** Allongement du QT à l'électrocardiogramme, Allongement du temps de saignement, Augmentation de la prolactinémie *Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). ** Dans les essais cliniques poolés, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine contre le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Patients pédiatriques** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des essais contrôlés contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hospitalité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337, Eflexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524, Eflexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196533, Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003, Eflexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012, Eflexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION DATE de première autorisation :** Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: 29/07/2002, Eflexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 **Date du dernier renouvellement:** 20/10/2009 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014. Sur prescription médicale.



essentials
we do more than just copy

Original et parmi les "Moins Chers"*

PRISE EN CHARGE DES PRINCIPALES COMORBIDITÉS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE PATIENT HÉMOPHILE

C. Tutus, J.P. Pelgrim (1), F. Thys (2), C. Hermans (3)

The management of acute coronary syndrome and atrial fibrillation in hemophilia patients

Over the past few decades, life expectancy of hemophilia patients has increased significantly. As a result, age-related comorbidities, including cardiovascular or neoplastic pathologies, present a new challenge for the medical community. This article provides a review of acute coronary syndrome and atrial fibrillation management in hemophilia patients, two frequent conditions the emergency department physician may have to face.

What is already known about the topic?

Life expectancy of hemophilia patients currently tends to reach that of the general population.

Hemophilia patients now suffer from cardiovascular diseases, such as acute coronary syndrome and atrial fibrillation.

What does this article bring up for us?

There is still no validated recommendation regarding the management of cardiovascular diseases in hemophilia patients.

This article compiles the available literature on the management of acute coronary syndrome and atrial fibrillation in hemophilia patients.

KEY WORDS

Haemophilia, acute coronary syndrome, atrial fibrillation

L'espérance de vie des patients hémophiles s'est nettement améliorée ces dernières décennies.

Les patients hémophiles plus âgés développent outre les complications liées à leur maladie des comorbidités liées à l'âge. Comme la population générale, ils peuvent développer des pathologies cardiovasculaires ou néoplasiques auxquelles la communauté médicale n'a encore été rarement confrontée.

Il s'agit donc d'un nouveau défi que de prendre en charge ces pathologies chez les patients hémophiles.

Cet article propose une revue de la prise en charge du syndrome coronarien aigu et de la fibrillation auriculaire chez le patient hémophile, deux pathologies fréquentes auxquelles l'urgentiste risque de devoir faire face.

Que savons-nous à propos ?

L'espérance de vie des patients hémophiles tend à atteindre actuellement celle de la population générale.

Les patients hémophiles développent désormais des affections cardiovasculaires tel le syndrome coronarien aigu ou la fibrillation auriculaire.

Que nous apporte cet article ?

Il n'existe encore aucune recommandation validée quant à la prise en charge des pathologies cardiovasculaire chez le patient hémophile.

L'article rassemble l'essentiel de la littérature actuelle sur la prise en charge du syndrome coronarien aigu et de la fibrillation auriculaire chez le patient hémophile.

INTRODUCTION

L'espérance et la qualité de vie des patients hémophiles se sont nettement améliorées ces dernières décennies. L'espérance de vie a augmenté avec l'apparition de nouveaux traitements. En effet, celle-ci a fait un bond considérable au début des années 1970 avec l'apparition de concentrés de facteur de coagulation ainsi que leur bonne disponibilité (1).

Le traitement à domicile a alors été rendu possible, entraînant une nette diminution de la morbi-mortalité. Par après, l'introduction de traitement à visée prophylactique et la meilleure compréhension des soins ont contribué à l'augmentation considérable de l'espérance de vie (2).

Avant les années 1970, les hémophiles étaient traités par transfusion de sang ou de plasma ; ils décédaient fréquemment d'hémorragies et atteignaient rarement l'âge adulte (3).

Dans les années 1980-90, l'augmentation de l'espérance de vie fut interrompue brutalement et s'effondra même par la transmission de virus pathogènes via les dérivés sanguins. Les virus HIV et HCV ont alors été largement répandus dans la population hémophile. Cette contamination entraîna un pic de mortalité considérable chez les patients hémophiles (4).

Suite à cette contamination, les contrôles du sang furent nettement plus rigoureux (screening des donneurs, inactivation virale) et permirent de développer des concentrés bien plus sûrs et efficaces avec une nouvelle augmentation de l'espérance de vie (5), approchant actuellement l'espérance de vie avant l'ère du HIV (6).

La sécurité des produits fut encore augmentée avec la fabrication, dans les années 1990, de facteurs de coagulation recombinants (issus du génie génétique) et donc exempts de potentielles maladies virales.

Les patients hémophiles, non atteints du virus HIV ou HCV, présentent actuellement une espérance de vie comparable à celle de la population générale dans les pays développés (3,7).

Nous sommes aujourd'hui témoins de l'émergence de nouvelles populations de patients hémophiles d'âge moyen et plus âgés qui présentent non seulement des pathologies liées à leur maladie (arthropathie, nécessité de prothèses orthopédiques, cirrhose et hépatocarcinome liés au HCV, effets à long terme du virus HIV) auxquels les hématologues sont habitués mais qui développent également les mêmes comorbidités que la population générale à savoir les pathologies cardiovasculaires ou les néoplasies auxquelles la communauté médicale n'a encore été que rarement confrontée (2).

Il s'agit donc d'un nouveau défi que de prendre correctement en charge ces pathologies chez les patients hémophiles.

COMORBIDITÉS CARDIOVASCULAIRES

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès en Europe. Les pathologies cardiovasculaires les plus fréquentes (et les plus fréquemment rencontrées en salle d'urgence) sont le syndrome coronarien aigu et la fibrillation auriculaire tant dans la population générale que chez les patients hémophiles.

La mortalité due aux pathologies cardiovasculaires chez les patients hémophiles aurait augmenté de 2 à 6% entre 1972 et 2001 (3,8) et la prévalence de maladies cardiovasculaires aurait quant à elle doublé pendant la période la période 2000-2007 par rapport à 1990-1999 (7). À facteurs de risque égaux, la survenue de maladies cardiovasculaires semble moindre dans la population hémophile (9). Des données issues d'études de cohorte suggèrent que les patients hémophiles présentent un taux de mortalité secondaire à une cause cardiovasculaire moindre que la population générale (6), ce phénomène étant probablement dû à leur état hypocoagulable (2,8). Ceci laisse à penser que l'hémophilie conférerait un effet protecteur par rapport aux maladies cardiovasculaires.

Comme dans la population générale, les patients hémophiles acquièrent des facteurs de risque cardiovasculaires (FR CV) à l'âge avancé (7,10,11) et sont exposés aux mêmes facteurs de risque que la population générale (3,9,11).

En 2011, Ragni *et al.* publient une étude sur cinq ans en Pennsylvanie. Six à 10 % des patients hémophiles hospitalisés sur cette période l'étaient pour une pathologie coronarienne. Les facteurs de risque, la sévérité de la pathologie et la mortalité intrahospitalière sont similaires à ce qui est rencontré dans la population générale. Ils soulignent donc l'intérêt d'une prévention par rapport aux FR CV identique à celle préconisée pour la population générale (8).

L'hémophilie ne protège aucunement contre les effets à long terme des facteurs de risque tels l'hypertension, l'hypercholestérolémie ou l'hyperglycémie qui accroissent également le risque de maladies microvasculaires et d'hémorragie cérébrale (12).

Certains facteurs de risque sont toutefois spécifiques à l'hémophilie. Les patients hémophiles avec arthropathies sévères sont enclins à exercer moins d'activité physique que leurs congénères; cette sédentarité entraîne une tendance à l'obésité et par conséquent au syndrome métabolique (13). Les douleurs liées aux arthropathies motivent la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens qui accroissent les risques d'accident cardiovasculaires. Les patients hémophiles atteints de maladies virales tels le HIV et le HCV sont également plus à risque de pathologies cardiovasculaires tant par la pathologie même que par son traitement (par

inhibiteurs de protéases par exemple) (14). Les patients atteints du HIV et traités par thérapie antirétrovirale voient les risques de survenue de syndrome métabolique, de diabète, d'insuffisance rénale et donc de maladie thromboembolique majorés (13).

Le lien entre la survenue d'un syndrome coronarien aigu et l'administration de facteur de coagulation a également été clairement mis en évidence. La thrombose artérielle serait en particulier favorisée par l'administration de complexe prothrombine activé (Feiba®) et de facteur VII activé (Novoseven®) (7,8,15), du moins chez les patients hémophiles avec inhibiteur traités par cet agent de bypass.

Syndrome coronarien aigu

Il existe un certain paradoxe dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu (SCA) chez le patient hémophile vu la nécessité d'un traitement anti-thrombotique chez des patients avec troubles de la coagulation. On retrouve dès lors beaucoup plus de littérature sur ce sujet que sur les autres comorbidités rencontrées par le patient hémophile (5).

Une analyse rétrospective allemande de patients nés avant 1971 (16) met en évidence une diminution de l'incidence d'infarctus du myocarde parmi les patients atteints d'hémophilie sévère par rapport à un groupe contrôle ce qui suggère un effet protecteur d'un taux effondré de facteur de coagulation sur la survenue d'un événement thrombotique cardiaque (Tableau A). Les données concernant les patients hémophiles non sévères ne montrent pas de différence significative (17). Il est possible que l'hémophilie sévère protège contre les événements ischémiques aigus, cette protection étant réduite par la substitution en facteur (12). Toujours est-il que la population hémophile vieillit et force est de constater qu'elle présente elle aussi des SCA.

Les hématologues sont tous d'accord sur l'accessibilité aux traitements nécessaires dans un syndrome coronarien chez le patient hémophile mais ceci nécessite évidemment une importante collaboration entre cardiologues et hématologues et tout geste invasif doit être réalisé sous le couvert d'une substitution adéquate avant chaque traitement qu'il soit interventionnel, médical ou chirurgical (18). Lim, en 2012, après avoir analysé le traitement de huit patients hémophiles pour un SCA conclut à un traitement (interventionnel, médical et chirurgical) tout à fait possible sans complication majeure (19). L'équipe de Tuinenburg en arrive aux mêmes conclusions en 2013 (11) dans la première étude prospective selon les recommandations de 2009 (20).

En urgence, le patient hémophile doit bénéficier d'un traitement rapide comme ses pairs non hémophiles. La prise en charge est généralement facilitée par le port d'une carte stipulant son trouble de la coagulation (10).

Les indications de revascularisation, qui sont les mêmes pour les Américains et les Européens (15,21), doivent également s'appliquer aux patients hémophiles. Le caractère hémophile du patient ne doit en rien retarder ni le tri aux urgences ni la rapidité de prise en charge (22).

Les recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC) sont basées sur des études excluant les patients avec troubles de la coagulation. Plusieurs équipes ont procédé à une revue systématique de la littérature quand aux cas de syndrome coronarien aigu chez les patients hémophiles. En 2012, Fefer recense seulement 20 cas, la même année Lim en recense 12 sur une période de 10 ans (2000-2010) après avoir exclu les thromboses survenant après administration de facteurs (19,22). Tous deux font le même constat : il existe une importante hétérogénéité dans les

Tableau A Cumulative incidence of non fatal cardiovascular events in our study population, according to severity of hemophilia, and comparison with the age-matched general male population.

	Number of patients	Overall occurrence in study population (n=408)	Occurrence in patients with severe hemophilia (n=204)	Occurrence in patients with non-severe hemophilia (n=204)	Occurrence in age-matched general male population
Myocardial infarction	10	2.5% (1.2-4.5)*	0.5% (0.0-2.7)*	4.4% (2.0-8.2)	4.8% (4.6-4.9)
Angina pectoris	19	4.7% (2.8-7.2)	3.9% (1.7-7.6)	5.4% (2.7-9.4)	3.7% (3.6-3.8)
Non-fatal ischemic stroke	4	1.0% (0.3-2.5)	0.5% (0.0-2.7)	1.5% (0.3-4.2)	1.4% (1.28-1.42)
Non-fatal intracranial bleeding	30	7.4%(5.0-10.3)*	10.8% (6.9-15.9)*	3.9% (1.7-7.6)*	0.4% (0.35-0.43)

Values are numbers of cumulatives incidences (95% confidence interval).

*statistically significant difference between our study population and the age-matched general male population

Source : Franssen van de Putte DE, Fischer K, Pulles AE, et al. Non-fatal cardiovascular disease, malignancies, and other co-morbidity in adult haemophilia patients. *Thromb Res* 2012;130:157-62¹⁶.

prises en charge malgré des recommandations existantes pour les patients non hémophiles. À ce jour il existe uniquement des opinions d'experts mais pas de réelles lignes conductrices. En 2009, l'équipe de Schutgens propose les premières recommandations (20). Celles-ci seront ajustées par la même équipe en 2013 (11).

En 2013 également, Staritz présente un rapport de consensus de différents experts des plus importants centres européens pour patients hémophiles (groupe de travail ADVANCE [Age-related DeVelopments And ComorbidityEs]) quand à l'applicabilité des recommandations ESC aux patients hémophiles (10). Vu l'absence d'étude spécifique il n'existe cependant pas de niveau de recommandation.

Nous vous proposons donc de revoir les différentes recommandations et leur évolution au cours des dernières années. Nous évoquerons successivement : la prise charge globale du syndrome coronaire aigu, la thrombolyse, l'angiographie diagnostique et thérapeutique avec choix de l'accès vasculaire et du type de stent, les traitements anti-coagulants et antiagrégants, la substitution en facteur ainsi que la possibilité de pontages aortocoronariens.

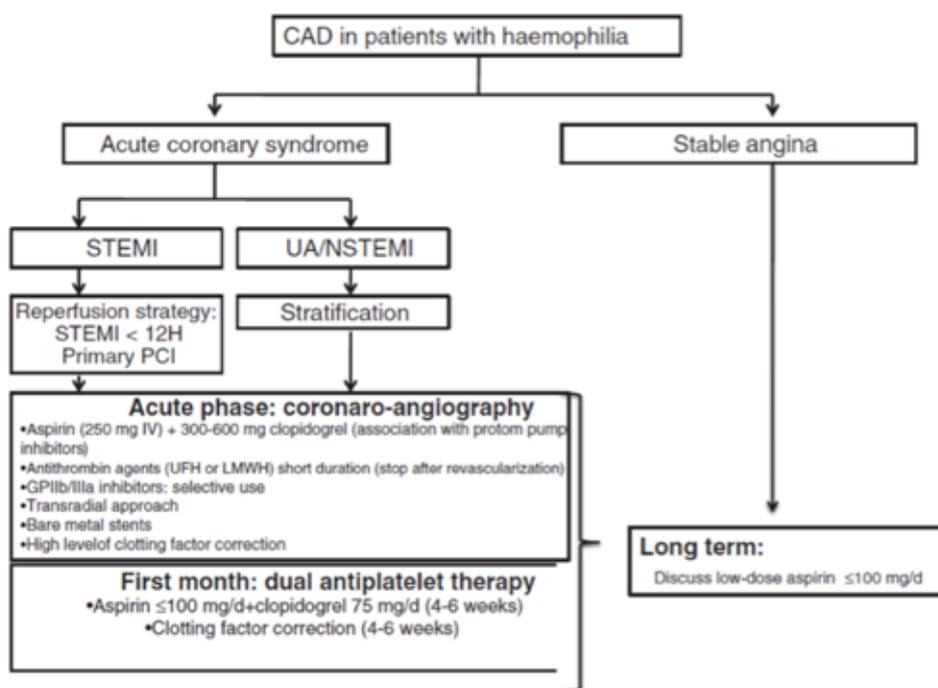
Nous distinguerons les différents types de SCA pour leur prise en charge, ceci étant similaire à ce qui est déjà connu pour la population générale c'est-à-dire : le SCA type STEMI qui nécessite une revascularisation en urgence, le SCA type NSTEMI et l'angor instable (AI) qui nécessitent un traitement rapide et souvent une coronarographie +/-revascularisation dans un second temps. Pour conclure nous évoquerons les différents aspects du traitement des SCA. La figure A en annexe résume la prise en charge du SCA chez le patient hémophile.

Syndrome coronaire aigu type STEMI

Le SCA type STEMI nécessite une intervention par angiographie percutanée (*Percutaneous Coronarography Intervention* ou PCI) dans les douze heures du début des douleurs, il est en de même pour le SCA type NSTEMI/AI avec douleurs persistantes ou modifications dynamiques à l'ECG. La PCI est le traitement de choix, une substitution préalable est évidemment nécessaire (3,10,22,23). Un traitement anti-coagulant sera administré avant la coronarographie. Un abord vasculaire par voie radiale est recommandé afin de minimiser le risque de complication hémorragique locale vu l'accès aisé et la facilité de compression du site par rapport à la voie fémorale. Le choix du stent se portera davantage sur un BMS (*Bare Metal Stent*) qui ne nécessite qu'un mois de bithérapie antiplaquettaire après implantation, présente une diminution de risque de thrombose intrastent et une diminution de la période pour achever l'endothélialisation par rapport au stent DES (*Drug-Eluting Stent*). Le stent DES sera quant à lui réservé au cas particulier des patients présentant un haut risque de sténose intrastent (patients diabétiques, sténoses longues et dans des artères de petit calibre, antécédent de resténose) ceci vu la nécessité de bithérapie anti-plaquettaire plus longue avec les stents DES (10,22,24). La décision devra de toute façon être prise en concertation avec les cardiologues et hématologues référents.

Syndrome coronaire aigu type NSTEMI/AI

La PCI en urgence dans ce cas n'est pas recommandée mais aura lieu rapidement dans le décours de l'hospitalisation. Une anticoagulation par héparine non fractionnée (HNF) est débutée après substitution et ce pour 48h. Sont



Source : Cayla G, Morange PE, Chambost H, Schved JF. Management of cardiovascular disease in haemophilia. *Thromb Res* 2013;132:8-14 (fig.1)¹⁵.

Figure A. The management of coronary artery disease in patient with haemophilia.

instaurés dans le même temps une bithérapie anti-plaquettaire pour 4 semaines et un traitement par aspirine à vie.

Traitement des SCA

- Anti-coagulation

Elle est nécessaire et ne sera administrée qu'après substitution. Tous les anticoagulants sont acceptables, mais les experts préfèrent utiliser l'héparine non fractionnée (HNF) (10). En effet, vu le risque hémorragique du patient hémophile, les paramètres importants de la molécule à considérer sont: la durée d'action, la réversibilité du traitement et l'éventuel contrôle au laboratoire. Les experts préconisent donc l'utilisation de l'HNF (15). Il existe moins de saignement et de thrombopénie induite par l'héparine avec les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) mais le contrôle en est impossible (22). La bivalirudine (inhibiteur direct de la thrombine) présente une courte durée d'action, moins de complications hémorragiques par rapport aux HNF (25) et est recommandée par les Guidelines ESC mais actuellement il n'existe que deux publications sur son utilisation chez les patients hémophiles (15).

Dans les nouvelles recommandations de cardiologie (14), il n'est plus nécessaire de poursuivre l'anticoagulation par HNF après la revascularisation; il en est de même chez les patients hémophiles (11).

Dans les données les plus récentes, Tuinenburg et son équipe en 2013 proposent d'administrer 70-100UI/kg d'HNF avant une angioplastie primaire, et d'administrer avant angiographie 5000UI ou 2500UI d'HNF en cas d'abord respectivement radial ou fémoral (11).

- Thérapie anti-agrégante

Une bithérapie par Clopidogrel et aspirine est actuellement recommandée pour une durée de 4 semaines post stent (durée de l'endothélialisation). Chez les patients hémophiles avec un taux de facteur résiduel supérieur à 25%, Tuinenburg et son équipe proposent d'essayer une bithérapie sans substitution et d'arrêter le clopidogrel en cas de saignement; chez ces mêmes patients, la bithérapie peut être prolongée au-delà de 4 semaines (11). L'aspirine sera maintenue à vie. L'ajout d'un inhibiteur de pompe à protons en cas de haut risque de saignement est actuellement recommandé (5,11,15).

De nouveaux antiagrégants (prasugrel et ticagrelor) sont à présent privilégiés à la place du clopidogrel pour une bithérapie au long cours dans la population générale (11,15) car ils diminueraient les complications ischémiques après un SCA. Toutefois ils augmenteraient le risque d'hémorragies spontanées (11,15). Vu le manque d'études sur patients hémophiles ils ne sont actuellement pas recommandés (15). Ils peuvent cependant être utilisés en bolus, après correction en facteur au début de la prise en charge (11).

Le recours aux inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa n'est pas recommandé chez les patients hémophiles,

hormis certaines situations et selon avis des experts hématologues (10).

- Thrombolyse

En 2007, Franchini *et al.* proposent d'éviter la thrombolyse chez le patient hémophile vu le risque inacceptable d'hémorragie (26); la diathèse hémorragique étant de principe une contre-indication absolue à la thrombolyse. Toutefois, en 2009 la même équipe estime la thrombolyse possible sous substitution complète c'est-à-dire avec un taux de facteur supérieur à 100 UI/dl, à atteindre en bolus ou au pousse-seringue électrique (7). La thrombolyse devrait néanmoins laisser place tant que possible à la PCI vu les risques. La fibrinolyse resterait une option en cas de SCA type STEMI sans possibilité de cathétérisme cardiaque dans un délai rapide (90 minutes), si et seulement si une substitution préalable est administrée et avec une possibilité de contrôle fréquent des taux de facteurs sanguins (10). En 2012, Fefer ne retrouve aucun cas de thrombolyse chez le patient hémophile et propose de transférer le patient hémophile avec un SCA STEMI vers un centre pratiquant la PCI (22).

- Pontage aorto-coronarien

La PCI est préférable aux pontages (CABG), mais le recours aux pontages aorto-coronariens reste possible en cas de lésion trop complexe pour une PCI, c'est-à-dire en cas de maladie de trois vaisseaux, d'atteinte du tronc commun ou de l'artère interventriculaire antérieure proximale (3). En 2010, Mannucci ne recense que deux cas de CABG chez des patients hémophiles (3). Cette option reste toutefois possible sous couvert d'une substitution adéquate et d'un suivi rapproché par l'expert hématologue.

Substitution en facteurs de la coagulation

Tous les experts sont en accord sur la substitution nécessaire mais il n'existe pas encore de recommandations sur les taux de facteurs à atteindre. Nous constatons toutefois une tendance à la diminution des doses. En 2009, Mannucci propose les taux de facteur de coagulation à atteindre selon le tableau B. Un taux de facteur de 80 UI/dL est nécessaire avant et pendant les gestes invasifs (coronarographie, PCI) et lors du traitement par HNF, il propose de maintenir un taux de 30 UI/dL lors de la bithérapie et d'avoir minimum 5 UI/dL de facteur en cas de traitement par aspirine seule (18,27). En 2012, Fefer *et al.* proposent des taux moindres à savoir atteindre 40-60 UI/dL avant toute procédure invasive afin de minimiser le risque de thrombose due aux facteurs, son expérience sur 3 cas ne mentionne pas de complication (22). En 2013, Tuinenburg *et al.* proposent d'atteindre un taux de facteur de 80 UI/dL avant PCI et coronarographie suivie d'un bolus unique 12h après la procédure pour maintenir les taux sériques autour de 50 UI/dL les 24 premières heures. Staritz *et al.* privilégient quant à eux des taux moindres lors de la bithérapie avec des taux minima de 5-15 UI/dL en bithérapie et >1 UI/dL avec l'aspirine seule. Avant une thrombolyse, un taux de facteur de 100 UI/dL est nécessaire.

Tableau B Schedules of replacement therapy with FVIII or FIX concentrates to reach target factor levels in elderly persons with severe hemophilia during cardiac procedures.

PROCEDURE	REPLACEMENT REGIMEN	
	DOSAGE	TARGET
Diagnostic coronary angiography	Bolus infusion of 40 U/kg FVIII (80 U/kg FIX), followed by 20 U/kg FVIII (30U/kg FIX) after 12h	Peak factor level ≥ 80 U/dL
PCI with bare metal stents		
Before the procedure	Bolus infusion of 40 U/kg FVIII (80 U/kg FIX), followed by 20 U/kg FVIII (30U/kg FIX) after 12h	Peak factor level ≥ 80 U/dL
During dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel	Infusions of 50 U/kg FVIII every other day (60-70 U/kg FIX) for 1 mo	Trough factor levels ≥ 30 U/dL
During single antiplatelet therapy with aspirin	Infusions of 25-40 U/kg FVIII every other day or 25-50 U/kg FIX 2-3*/w for 1y or definitely	Trough factor levels ≥ 5 U/dL
Fibrinolysis	Bolus infusion of 40 U/kg FVIII (80 U/kg FIX), followed by continuous infusion (3 U/kg/h FVIII or FIX) or 20 U/kg FVIII (30 U/kg FIX) every 12h for 48h	Peak factor level ≥ 80 U/dL, followed by trough levels ≥ 50 U/dL

Source : Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;114:5256-63 (Tabl.4)¹⁸.

Fibrillation auriculaire

Données épidémiologiques

Une autre pathologie dont la prévalence va probablement augmenter dans la population de patients hémophiles âgés est la fibrillation auriculaire (FA).

La prise en charge de cette pathologie chez les patients hémophiles a fait l'objet de très peu de littérature. Mannucci *et al.* en 2009 (18) ont proposé quelques directives auxquelles l'équipe de Cayla (15) en 2013 apporte certaines nuances. La première étude de grande ampleur menée sur une large population hémophile a été publiée l'année dernière par le groupe ADVANCE (17). L'étude a porté sur 3952 patients hémophiles adultes dans près de 14 centres. Trente-trois cas de patients hémophiles présentant de la FA ont été identifiés et ont bénéficié d'un suivi de 57 mois en moyenne après diagnostic. La prévalence de la FA était significativement moindre chez les patients hémophiles sévères (0.4%) que non sévères (1.1%). Un tiers des patients ont été traités, le plus souvent par acide acétyl salicylique.

Thromboprophylaxie

Il n'existe à ce jour pas d'évidence que l'hémophilie protégerait contre les maladies thromboemboliques. L'apparition de fibrillation auriculaire dans la population hémophile âgée nous confronte dès lors avec la problématique d'initier un traitement anti-thrombotique tant pendant et après

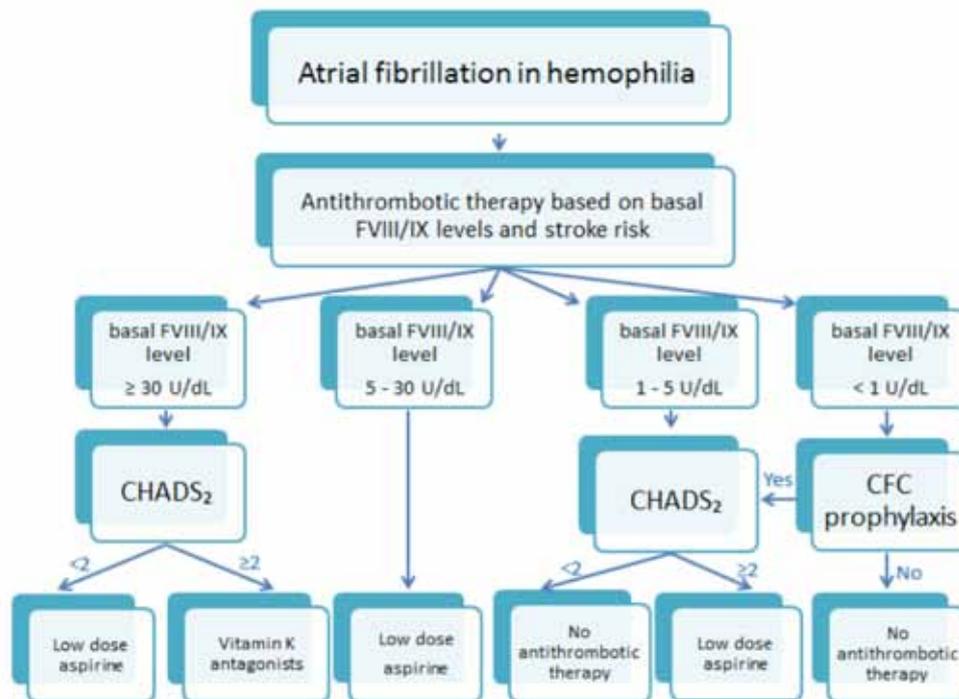
une cardioversion (quel que soit le mode choisi) que pour prévenir les complications emboliques au long cours.

La stratégie proposée par Mannucci en 2009 pour la thromboprophylaxie à long terme chez le patient hémophile est décrite dans la figure B.

Chez les patients non hémophiles présentant une fibrillation auriculaire, le risque thromboembolique est évalué selon plusieurs facteurs de risque repris dans le CHADS₂ score (13) (à présent obsolète) et plus récent CHA₂DS₂-VASc score (15). Ces scores ne sont pas directement applicables aux patients hémophiles présentant une FA étant donné qu'ils n'évaluent pas le risque hémorragique. Toutefois, ils peuvent être utiles dans la prise de décision. Les recommandations ESC plus récentes ont souligné la nécessité de stratifier le risque hémorragique dans la FA et ont donc proposé le HAS-BLED score; les différents scores étant repris dans le tableau C.

L'utilisation du HAS-BLED score en plus du CHA₂DS₂-VASc score pour ajuster le traitement au risque hémorragique semble plus sensible chez les patients hémophiles.

En 2009, Mannucci propose les principes suivant : une anticoagulation orale par anti-vitamines K (AVK) devrait être proposée chez les patients hémophiles avec un haut risque de thrombose (CHADS₂ ≥ 2). En pratique, les AVK ne seront prescrits que chez les patients hémophiles avec un taux de facteur résiduel minimum de 30 UI/dL étant donné que



Source : Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;114:5256-63¹⁸.

Figure B. Recommendations for antithrombotics and replacement therapy with coagulation factor concentrates in hemophilia A patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Tableau C The CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc scores and HAS BLED score.

CHADS ₂	Score
C= congestive heart failure / LV dysfunction	1
H= hypertension	1
A= age ≥ 75ans	1
D= diabetes	1
S= stroke	2
Maximum	6 points

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score
C= congestive heart failure / LV dysfunction	1
H= hypertension	1
A= age ≥ 75ans	2
D= diabetes	1
S= stroke	2
V= vascular disease	1
A= age 65-74	1
Sc= sexe category (ie : female gender)	1
Maximum	9 points

HAS BLED	Score
Hypertension	1
Abnormal major liver or renal function (1 point each)	1-2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INR	1
Elderly (age > 65years)	1
Drugs or alcohol (1 point each)	1-2
Maximum	9 points

Source: Cayla G, Morange PE, Chambost H, Schved JF. Management of cardiovascular disease in haemophilia. *Thromb Res* 2013;132:8-14¹⁵.

chez les patients hémophiles modérés ou sévères ce traitement nécessiterait une substitution en facteur continue et à vie ce qui occasionnerait des coûts exorbitants. Par conséquent, une faible dose d'aspirine (100mg/jour) est habituellement préférée car cet agent antiplaquettaire, quoique moins efficace que les AVK chez les patients non hémophiles, ne nécessite qu'un taux de facteur minimum de 5 UI/dL pour éviter les saignements significatifs chez les patients hémophiles.

En 2014, Schutgens *et al.* menant l'étude pour le groupe ADVANCE émettent les propositions suivantes en tenant compte du risque thrombo-embolique (CHA₂DS₂-VASc score) et hémorragique (HAS BLED score) :

- si le risque thrombo-embolique semble moins important que le risque hémorragique sans traitement il convient de ne prescrire aucun traitement anti-coagulant ;
- si le risque thrombo-embolique est important et l'emporte sur le risque hémorragique un traitement par AVK est à envisager et ce uniquement si le taux de facteur résiduel semble suffisant. (30 UI/dL pour Mannucci, essais avec 20 UI/dL de facteur résiduel concluants chez Schutgens *et al.*) ;
- uniquement dans les cas de risque thrombo-embolique haut et de taux de facteur bas, l'aspirine pourrait être utilisée, spécialement pour les moins de 75 ans.

FA et inhibiteurs

Un souci de taille reste la prise en charge des patients développant des inhibiteurs au facteur VIII qui présenteraient de la FA. Le risque hémorragique étant tellement important, les experts ne recommandent aucun traitement anticoagulant ou antiplaquettaire chez ces patients.

AVK et hémophilie B

Le cas particulier des patients hémophiles B est également sensible. En effet, le facteur IX est vitamine-K dépendant, une anticoagulation par AVK majore donc la sévérité de l'hémophilie et nécessiterait une substitution en facteur chez les patients hémophiles B modérés ou faibles.

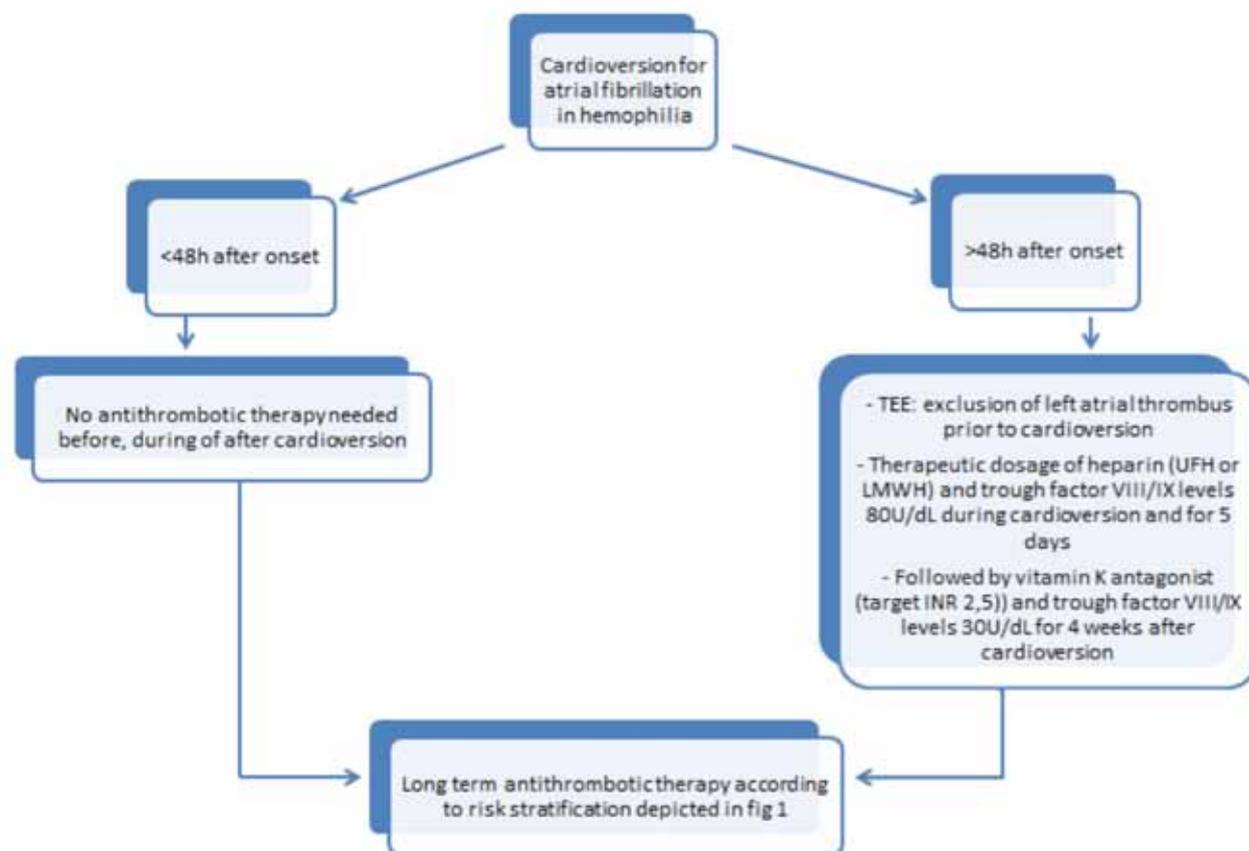
Cardioversion

En cas de cardioversion chez un patient hémophile, Mannucci *et al.* proposent la prise en charge décrite dans la figure C.

Les patients présentant une FA de plus de 48h éligibles pour une cardioversion nécessitent une échographie cardiaque transoesophagienne (ETO) pour exclure la présence d'un thrombus auriculaire et une anticoagulation par AVK de 4 semaines post-procédure (INR cible : 2.0-3.0). L'ETO préalable permet d'éviter les 4 semaines d'anticoagulation avant la cardioversion. Cette stratégie utilisée par l'équipe de Mannucci semble appropriée et sûre pour autant qu'une substitution adéquate en facteur VIII soit administrée. Après cardioversion, un traitement anticoagulant à long terme sera prescrit selon les directives de la figure B.

Anticoagulation par AVK et nouveaux anticoagulants oraux

La prophylaxie pour la prévention de thrombose est essentielle dans le traitement de la FA. Les AVK sont très efficaces mais amènent de nombreuses difficultés telles le maintien d'un INR correct, l'inconvénient du monitoring, les nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires et le risque hémorragique d'où leur utilisation moindre chez les patients hémophiles.



Source : Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;114:5256-63¹⁸.

Figure C. Recommendations for antithrombotics and replacement therapy in hemophilia A patients with non valvular atrial fibrillation (AF). TEE denotes transesophageal echocardiography

Les nouveaux anticoagulants oraux tels les inhibiteurs directs de la thrombine ou les inhibiteurs anti-Xa semblent montrer une diminution des complications hémorragiques spécialement des hémorragies intracérébrales (15). L'utilisation de ces nouvelles molécules évite les valeurs d'INR parfois très élevées observées chez les patients sous AVK. Leur temps de demi-vie est également plus court en comparaison aux AVK. Cependant, vu l'absence d'antidote disponible leur usage est limité chez les patients hémophiles.

Comme dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu, la substitution en facteur de coagulation est essentielle dans la fibrillation auriculaire pour contrôler le risque hémorragique dû à l'usage des anticoagulants et antiplaquettaires.

CONCLUSION

La population hémophile vieillissant, les pathologies cardiovasculaires, en particulier le syndrome coronarien aigu et la fibrillation auriculaire, vont voir leur prévalence augmenter.

La prise en charge de ces pathologies nécessite donc un équilibre adéquat entre risque hémorragique et ischémique et par là une étroite collaboration entre hématologue et cardiologue.

Le nombre d'études très restreint à ce jour ne permet pas l'élaboration de recommandations basées sur l'évidence. La tendance actuelle, basée sur les opinions d'experts et sur l'évaluation de l'application des guidelines généraux sur la population hémophile, tendrait à prendre les patients hémophiles en charge comme tout autre patient présentant une pathologie cardiaque en choisissant évidemment les alternatives thérapeutiques avec les moindres taux de complications hémorragiques et sous le couvert de substitution en facteurs de coagulation adéquate.

Comme la population générale, la population hémophile doit dès à présent bénéficier d'une importante prévention en termes de facteurs de risque cardiovasculaires.

La prise en charge des patients hémophiles se veut de plus en plus complexe tant par l'apparition de pathologies dues au vieillissement, des nouvelles stratégies thérapeutiques mais également de difficultés comme la prise en charge de patients hémophiles avec présence d'inhibiteurs.

Le syndrome coronarien aigu et la fibrillation auriculaire étant des pathologies très fréquentes en salle d'urgence, les médecins de première ligne seront amenés, bien que rarement, à prendre en charge des patients hémophiles. Il est nécessaire que ceux-ci soient à même de prendre les bonnes décisions et donc d'être informés de la conduite à tenir face à un patient hémophile présentant ces affections.

RÉFÉRENCES

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773-9.
2. Kruse-Jarres R, Quon D, Schramm W, Dolan G. Management of bleeding disorders in the elderly. *Haemophilia* 2012;18 Suppl 2:37-45.
3. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 3:58-66.
4. Skinner MW, Myles E. World Federation of Hemophilia: 50 years of advancing treatment for all. *Haemophilia* 2013;19:475-80.
5. Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:11-6.
6. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007;110:815-25.
7. Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. *Br J Haematol* 2010;148:522-33.
8. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17:867-71.
9. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia* 2009;15:894-9.
10. Staritz P, de Moerloose P, Schutgens R, Dolan G. Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haemophilia - an assessment by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2013;833-40.
11. Tuinenburg A, Damen SA, Ypma PF, Mauser-Bunschoten EP, Voskuil M, Schutgens RE. Cardiac catheterization and intervention in haemophilia patients: prospective evaluation of the 2009 institutional guideline. *Haemophilia* 2013;19:370-7.
12. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 197-206.
13. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: A focus on cardiology. *Thromb Res* 2014; 134 Suppl 1:548-52.
14. Sharathkumar AA, Soucie JM, Trawinski B, Greist A, Shapiro AD. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease (CVD) events among patients with haemophilia: experience of a single haemophilia treatment centre in the United States (US). *Haemophilia* 2011;17:597-604.

RÉFÉRENCES

15. Cayla G, Morange PE, Chambost H, Schved JF. Management of cardiovascular disease in haemophilia. *Thromb Res* 2013;132:8-14.
16. Fransen van de Putte DE, Fischer K, Pulles AE, et al. Non-fatal cardiovascular disease, malignancies, and other co-morbidity in adult haemophilia patients. *Thromb Res* 2012;130:157-62.
17. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia* 2014. Nov;20(6):e417-20.
18. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;114:5256-63.
19. Lim MY, Pruthi RK. Outcomes of management of acute coronary syndrome in patients with congenital bleeding disorders: a single center experience and review of the literature. *Thromb Res* 2012;130:316-22.
20. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15:952-8.
21. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215-367.
22. Fefer P, Gannot S, Lubetsky A, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with haemophilia presenting with acute coronary syndrome: an interventional dilemma: case series, review of the literature, and tips for management. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:271-8.
23. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M. Therapeutic problems in elderly patients with hemophilia. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122:567-76.
24. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev* 2009;35:374-7.
25. Stone GW, White HD, Ohman EM, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;369:907-19.
26. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM. The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2007;2:361-8.
27. Mannucci PM. Management of antithrombotic therapy for acute coronary syndromes and atrial fibrillation in patients with hemophilia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:505-10.

AFFILIATIONS

- (1) Dr Jean-Pierre Pelgrim, Clinique Saint-Pierre, service des urgences et de l'unité d'hospitalisation de courte durée, B-1340 Ottignies
- (2) Pr Frédéric Thys, Cliniques universitaires Saint-Luc, service des urgences, B-1200 Bruxelles
- (3) Pr Cédric Hermans, Cliniques universitaires Saint-Luc, service d'Hématologie, hémostase-Thrombose/hémophilie, B-1200 Bruxelles

Correspondance

Dr. CAROLINE TUTUS

Clinique Saint-Pierre Ottignies
Service des urgences et Unité d'hospitalisation de courte durée
Avenue Reine Fabiola 9 B-1340 Ottignies, Belgique.
Tél : +32 10 437 356 ; Fax : +32 10 437 169
caroline.tutus@CSPO.be

MALADIE CORONAIRE CHEZ LA FEMME OU LE RISQUE CORONARIEN N'EST PAS TOUJOURS OÙ L'ON CROIT QU'IL EST !*

A. Pasquet (1), C. De Maeyer (2), J. Kefer (1), S. Gevaert (3)

* Dans le cadre de la semaine du cœur de la Ligue Cardiologique belge

Woman and coronary artery disease

Despite higher incidence of coronary artery disease among males, women exhibit higher mortality rates. The diagnosis of acute coronary syndrome is often more challenging in women because the clinical presentation may be atypical. Women with myocardial infarction are generally older and have more coronary risk factors. Conversely, women more often present with less pronounced coronary lesions, but experience more frequently angina symptoms, also referred to as the gender paradox. Some traditional cardiovascular risk factors also affect more adversely women than men, and others are specific to women.

What is already known about the topic?

Coronary artery disease are frequently considered as a "male" disease, women will be relatively preserved.

What does this article bring up for us?

This article will review the main aspect of coronary artery disease in woman.

KEY WORDS

Woman, coronary artery disease, risk factor

Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez les femmes le taux de mortalité est plus important que chez les hommes. Le diagnostic de syndrome coronarien aigu est souvent plus difficile chez la femme car les symptômes peuvent être atypiques. Les femmes présentant un infarctus sont en général plus âgées et ont plus de facteurs de risque coronariens. Paradoxalement, les femmes présentent des lésions coronaires moins importantes mais ont plus souvent des symptômes d'angor. Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques ont également plus de poids chez la femme et d'autres sont spécifiques des femmes.

Que savons-nous à propos ?

Les maladies coronariennes sont souvent considérées comme l'apanage des hommes et les femmes seraient relativement protégées.

Que nous apporte cet article ?

Cet article revoit les principales particularités de la maladie coronaire chez la femme.

Traditionnellement, les maladies cardiovasculaires (maladie coronaire, artériopathies, accidents vasculaires cérébraux) et plus particulièrement la maladie coronaire sont considérées comme des maladies touchant principalement les hommes, les femmes étant considérées comme « protégées ». Or, les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) montrent que la mortalité cardiovasculaire est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Les maladies cardiovasculaires représentent même la première cause de décès chez la femme devant le cancer du sein plus fréquemment cité (1,2). Or si nous regardons l'incidence de la maladie cardiovasculaire au sein de grandes études épidémiologiques comme Framingham par exemple, pour toutes les tranches d'âge (entre 45 et 95 ans), l'incidence est plus élevée chez les hommes que les femmes (3). Ceci nous amène au premier paradoxe.

PARADOXE 1 : LE SYNDROME CORONARIEN AIGU EST MOINS FRÉQUENT CHEZ LA FEMME MAIS LA MORTALITÉ EST PLUS IMPORTANTE !

Ces données sont-elles aussi valables chez nous en Belgique ?

Nous possédons sous l'égide du BIWAC (*Belgian Interdisciplinary Working group on Acute Cardiology*), un des groupes de travail de la Société Belge de Cardiologie, un registre des infarctus de type STEMI (infarctus avec sus-décalage du segment ST, soit la forme « classique » de l'infarctus). L'analyse de ce registre entre 2007 et 2011 nous apprend que le nombre d'infarctus STEMI est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (Figure 1A) mais aussi que la mortalité est plus importante chez les femmes (Figure 1B). Ceci se retrouve pour toutes les tranches d'âge : 5,8 % pour les femmes vs. 2% pour les hommes ($p < 0,001$) pour les moins de 50 ans ; 6,3% pour les femmes vs. 4,5% pour les hommes ($p=0,007$) pour la tranche 50-75 ans et 17,5 % pour les femmes vs. 13,3% pour les hommes ($p=0,004$) pour les plus de 75 ans.

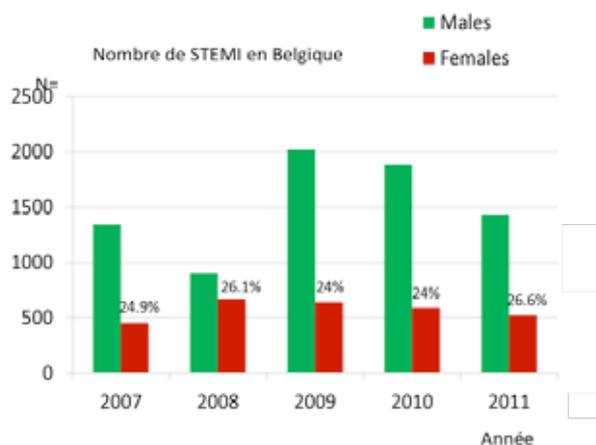


Figure 1A. Nombre de STEMI en Belgique selon le registre du BIWAC, entre 2007 et 2011 selon le sexe. Analyse des données par S. Gevaert pour le BIWAC

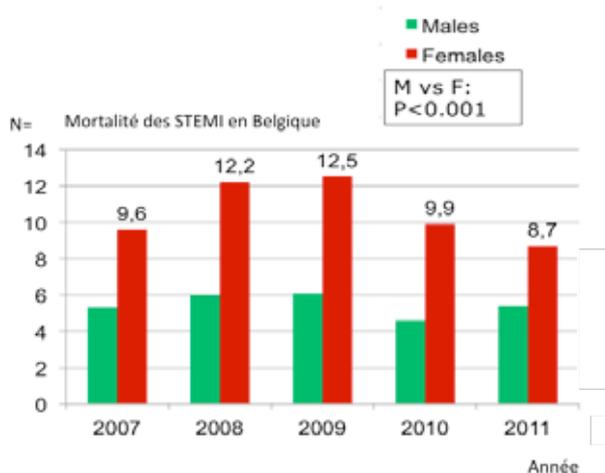


Figure 1B. Mortalité des STEMI en Belgique selon le sexe entre 2007 et 2011. Analyse des données par S. Gevaert pour le BIWAC

Comment expliquer ce paradoxe ?

Tout d'abord les femmes qui présentent un syndrome coronarien aigu sont en moyenne 7 à 10 ans plus âgées que les hommes. Elles ont également plus de facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie. Le poids de ces facteurs de risque sera rediscuté plus loin dans cet article. Le temps de prise en charge des syndromes coronariens aigus est plus long chez la femme que chez l'homme. Ceci se retrouve au niveau international mais également dans le registre du BIWAC où 42% des femmes ont un temps d'ischémie myocardique de plus de 4h contre seulement 35% des hommes ($p=0,009$ pour les années 2007-2011). Or, en matière d'infarctus, tout le monde connaît l'adage « time is muscle », ce qui signifie que plus la prise en charge est rapide, moins importantes seront les conséquences de l'infarctus. Même si les données sont corrigées pour l'âge, la présence de comorbidités, le profil clinique, la mortalité reste plus haute chez les jeunes femmes (<65 ans) ce qui suggère aussi qu'il puisse exister d'autres facteurs inconnus qui puissent expliquer cette différence.

Pourquoi un délai de prise en charge plus long ?

La réponse est simple tout simplement parce que ce diagnostic n'a pas été évoqué ! Une douleur thoracique constrictive avec irradiation dans les mâchoires ou le bras gauche évoque le diagnostic d'infarctus. Malheureusement chez la femme ce sont souvent des symptômes de type neuro végétatifs : nausées, vomissements, syndrome grippal, sensation de malaise mal défini d'angoisse, de fatigue mais aussi une dyspnée des douleurs dans le haut du dos et dans la mâchoire qui vont dominer le tableau clinique surtout chez les jeunes femmes. Trente-sept pour-cent des femmes ne présenteraient pas de douleurs thoraciques lors d'un syndrome coronarien aigu. Enfin la maladie coronaire des femmes est différente de celle des hommes.

PARADOXE 2 : MOINS DE LÉSIONS CORONAIRES OBSTRUCTIVES MAIS UNE MORTALITÉ PLUS IMPORTANTE

Chez l'homme comme chez la femme, un ensemble de processus thrombotiques et inflammatoires sont impliqués dans la genèse et la progression de la plaque d'athérome. Bien que la composition de la plaque d'athérome change chez la femme lors de la ménopause, les femmes ont, en général, une réaction inflammatoire plus importante au niveau des artères coronaires que l'homme. La progression de l'athéromatose vers la plaque vulnérable (celle qui va être à l'origine d'une occlusion coronaire et d'un infarctus en se rompant) se fait plus lentement chez la femme d'âge moyen. Chez la femme, l'athéromatose se répartirait de façon plus homogène dans les artères coronaires donnant lieu à un remodelage concentrique alors que l'atteinte « masculine » se caractériserait plutôt par des sténoses plus focales (4,5). Ceci peut expliquer que les femmes se présentent plutôt avec une angine de poitrine

comme première manifestation de la maladie coronarienne tandis que les hommes se présentent plus avec un syndrome coronarien aigu comme manifestation inaugurale. De plus, les femmes présentent une dysfonction microvasculaire menant à une ischémie sous endocardique même en présence d'artères coronaires « ouvertes » plus importante que chez l'homme (5). Comme le montre l'étude WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study*), la mesure de la réserve du flux coronaire montre une vasoréactivité anormale chez les femmes avec des syndromes angineux l'absence de sténoses coronaires significatives. lésions coronaires non obstructives (6).

De plus, des syndromes coronariens aigus sans sténoses significatives se rencontrent plus souvent chez la femme que chez l'homme (7). Même si les femmes présentant un syndrome coronariens aigu ont des lésions coronaires moins étendues, moins sténosantes et plus diffuses comparée aux hommes, le taux de mortalité et taux d'événements coronariens en l'absence de lésions coronaires obstructives sont plus élevée chez les femmes que chez les hommes (8,9). Les érosions de plaque sont plus souvent rencontrées chez les femmes jeunes fumeuses avec des syndromes coronariens aigus. Une dissection spontanée de l'artère coronarienne, une cause du syndrome coronarien aigu très rare, se voit dans 90% des cas chez les femmes d'environ 50 ans sans facteurs de risque; ce syndrome est probablement lié à la dysplasie fibromusculaire qui se manifeste surtout chez les femmes. (10) Ces différences liées au sexe dans la physiopathologie et la progression de la maladie coronaire à un âge moyen est encore mal comprise et nécessite des investigations complémentaires.

PARADOXE 3 : PLUS DE SYMPTÔMES D'ANGOR MAIS MOINS DE LÉSIONS CORONAIRES ET UN MOINS BON PRONOSTIC

En ce qui concerne la maladie coronaire stable, les symptômes d'angine de poitrine sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme même en l'absence de sténose coronaire significative, ce qui mène souvent à des hospitalisations et des coronarographies répétées. Ceci ressort d'une méta-analyse réalisée à partir des données de 31 pays par Hemingway (11). Cependant, le pronostic des femmes avec de l'angine de poitrine et sans lésions coronaires obstructives est moins bénin qu'il n'y paraît à première vue et est surtout influencé par le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires présents. Les femmes avec de l'angine de poitrine et des lésions coronaires sans sténoses significatives (< 50%) ont un risque à 5 ans d'avoir un « événement coronarien » de 50 % supérieur à celles qui ont un angor sans aucune lésions coronaires (8). De plus, ce risque est pratiquement doublé pour chaque facteur de risque additionnel (diabète, hypertension....) (8). C'est pourquoi, il est important de rechercher activement tous les facteurs de risque chez ces patientes et de les traiter selon les recommandations internationales.

Les facteurs de risque au féminin

Bien entendu hommes et femmes partagent les mêmes facteurs de risque cardiovasculaires « classiques » : diabète, hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, mais ceux-ci ont un poids différent chez les femmes (13,14). Fumer a un effet particulièrement délétère chez les jeunes femmes avec une augmentation du risque de maladie coronaire de 60% par rapport aux hommes (15).

L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les femmes âgées que chez les hommes et est associée avec une plus haute prévalence d'accidents vasculaires cérébraux, d'hypertrophie ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque à fonction préservée. Même une hypertension « borderline » ou modérée est associée à un risque cardiovasculaire plus important.

Le diabète de type 2 s'accompagne aussi d'un risque de complication cardiovasculaire supérieure chez les femmes. Une méta analyses reprenant 37 études montrent que le risque de décès coronarien est de 50% supérieur chez les femmes diabétiques que chez les hommes (16). Les raisons de ces excès de mortalité sont multiples : des lésions athéromateuses plus diffuses, une atteinte vasculaire plus importante, un traitement moins agressif du diabète...

Chez les jeunes femmes, la prévalence de l'hypercholestérolémie est moindre que chez les hommes, mais au-dessus de 65 ans ce rapport s'inverse. L'hypertriglycéridémie et un taux bas de cholestérol HDL sont des facteurs de risque plus important chez la femme que chez l'homme. Dans le syndrome métabolique, le risque relatif lié à la résistance à l'insuline, l'hypertension, la CRP-HS (C réactive protéine ultrasensible) est plus important chez la femme que chez l'homme.

L'augmentation du risque cardiovasculaire en post ménopause a longtemps été attribuée à la perte de l'effet des œstrogènes. Les œstrogènes circulant ont un effet régulateur sur les lipides, les marqueurs inflammatoires, la coagulation et un effet vasodilatateur direct sur la paroi vasculaire. Il paraissait donc logique de proposer une substitution hormonale en post ménopause pour réduire le risque cardiovasculaire. Malheureusement de grandes études randomisées n'ont pas confirmé ce bénéfice (17). D'autres études ont même démontré une augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes de plus de 60 ans recevant une thérapie hormonale en post ménopause (18). Une monothérapie par œstrogènes, plutôt qu'un traitement combiné, aurait un rôle protecteur d'un point de vue cardiovasculaire chez les femmes entre 50 et 59 ans (19). Par conséquent, son utilisation pour la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire n'est donc pas recommandée dans la population générale. Néanmoins, la substitution hormonale peut offrir d'autres bénéfices en post ménopause c'est pourquoi son utilisation doit être discutée au cas par cas.

Le stress, les émotions comme la dépression et l'anxiété sont associées avec un risque cardiovasculaire plus

important chez les femmes que chez les hommes. La cardiomyopathie de stress mieux connue sous le nom de Tako Tsubo est d'ailleurs 9 fois plus fréquente chez les femmes. La surcharge pondérale ou l'obésité comme le manque d'une activité physique régulière (le ménage n'est pas à considérer comme une activité physique au sens cardiovasculaire) sont également des facteurs qui accentuent le risque cardiovasculaire. Des maladies auto-immunes, sont aussi plus fréquemment associées à une maladie cardiovasculaire chez les femmes que chez les hommes. Le risque cardiovasculaire est aussi plus important chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein

De plus, certains facteurs de risque sont spécifiques aux femmes. La survenue d'une pré-éclampsie ou d'un diabète durant la grossesse favorise la survenue de maladies cardiovasculaires à long terme. Il en est de même pour les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques ou une ménopause précoce.

Diagnostic de la maladie coronaire chez la femme

La première étape dans le diagnostic de la maladie coronaire chez la femme est d'y penser ! Comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes peuvent souvent être atypiques surtout chez les femmes en dessous de 55 ans. Or celles-ci ont la réputation d'être relativement protégées contre les maladies cardiovasculaires. Les différences dans la progression de l'athéromatose entre les femmes et les hommes peuvent certainement expliquer des présentations plus atypiques. Toutefois, lorsque la maladie progresse avec l'âge vers des lésions coronaires plus obstructives, les symptômes deviennent plus typiques et se rapprochent de leur pendant masculin.

Les tests diagnostiques sont aussi affectés. L'épreuve d'effort simple a une moins bonne valeur diagnostique chez la femme que chez l'homme sans qu'il n'y ait actuellement d'explication. C'est pourquoi certains recommandent d'ajouter systématiquement un examen d'imagerie (par exemple une scintigraphie) pour augmenter la performance diagnostique de la maladie coronaire chez la femme. Enfin, la coronarographie pourtant considérée comme le *gold standard* du diagnostic de la maladie coronaire peut être prise en défaut. Les femmes peuvent avoir une vasoréactivité coronaire anormale qui contribue certainement à la symptomatologie alors qu'elles n'ont pas de sténoses coronaires ou des sténoses non significatives (< 50%) (6).

Traitement

Dans les infarctus STEMI, les femmes autant que les hommes bénéficient d'une angioplastie précoce. Par contre, pour les angors instables ou les infarctus NON STEMI, une angioplastie précoce réduirait la mortalité chez les hommes mais non chez les femmes (20). Ceci se retrouve également au niveau du registre belge où les femmes sont plus âgées que les hommes (Figure 2A) et ont

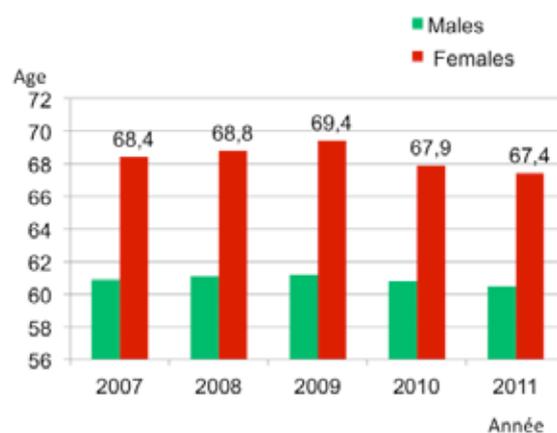


Figure 2A. Age des STEMI en Belgique selon le registre du BIWAC, entre 2007 et 2011 selon le sexe. Analyse des données par S. Gevaert pour le BIWAC montrant une moyenne d'âge plus élevée chez les femmes.

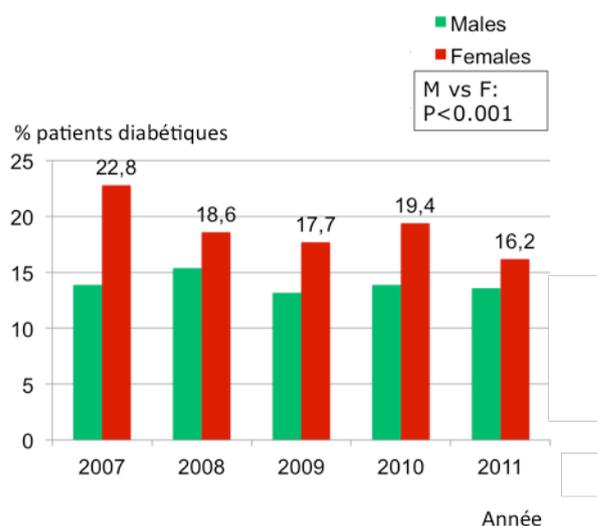


Figure 2B. Répartition du nombre de patients diabétiques par sexe parmi les patients ayant présenté un STEMI selon le registre du BIWAC, entre 2007 et 2011 Analyse des données par S. Gevaert pour le BIWAC.

plus de facteurs de risque, diabète (Figure 2B), hypertension, atteinte vasculaire. Malgré cette mortalité plus importante, rappelons que les femmes ont moins de lésions coronaires obstructives !

Le traitement médicamenteux classique : antiagrégants, β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion bénéficie tant aux femmes qu'aux hommes lorsqu'il est adapté à la situation du patient. Les femmes bénéficient aussi de la révalidation cardiaque ou réentraînement à l'effort dans le décours d'un infarctus ou d'une intervention coronaire. C'est aussi l'occasion de modifier les habitudes de vie : tabagisme, obésité, pratique du sport....

Enfin insistons sur l'importance de la prise en charge et du traitement des facteurs de risque coronariens tant en prévention primaire que secondaire.

CONCLUSION

Contrairement à une idée fréquente, les maladies cardiovasculaires ne touchent pas que les hommes. Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez les femmes le taux de mortalité est plus important que chez les hommes. Le diagnostic de syndrome coronarien aigu est souvent plus difficile chez la femme car les symptômes peuvent être atypiques. Les femmes présentant un infarctus sont en général plus âgées et ont plus de facteurs de risque coronariens. Paradoxalement, les femmes présentent des lésions coronaires moins importantes mais ont plus souvent des symptômes d'angor. Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques ont également plus de poids chez la femme, ce qui souligne l'importance de leur prise en charge adéquate.

RÉFÉRENCES

1. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:274–276.
2. Townsend *et al.* Cardiovascular disease in Europe, epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv428
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al.*, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220, published online before print December 15.
4. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–1575.
5. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, *et al.*; National Institutes of Health- National Heart, Lung, and Blood Institute. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health- national Heart, Lung and Blood Institutesponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation WISE). *Circulation* 2004;109:2993–2999.
6. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, *et al.* Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825–2832.
7. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.
8. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson D, Shaw LJ, Handberg EM, *et al.* Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009; 169:843–850.
9. Arant CB, Wessel TR, Ridker PM, Olson MB, Reis SE, Johnson DB, *et al.* Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: a report from the NHLBI-sponsored WISE-study. *Clin Cardiol* 2009; 32:244–250.
10. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller ChE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S *et al.* Spontaneous Coronary Artery Dissection: Association With Predisposing Arteriopathies and Precipitating Stressors and Cardiovascular Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:645–655.
11. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyo`ra`la` K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men. A systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008; 117:1526–1536.
12. Anand S, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH *et al.* Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932–940.
13. Huxley R, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297–1305.
14. Maas AHE -M, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, *et al.* Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women Proceedings of the Workshop held in Brussels on Gender Differences in Cardiovascular disease, 29 September 2010, *Eur Heart J* 2011; 32: 1362–1368.
15. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–78.
16. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321–333.
17. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, *et al.* Women's Health Initiative investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.

RÉFÉRENCES

18. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, *et al.* Early invasive versus conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
19. Manson J, Chlebowski RT, Stefanick M, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, *et al.* Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2013;310 (13):1353-1368.
20. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, *et al.* Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874–882.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Cliniques Universitaires Saint Luc, Département de Cardiologie, UCL Bruxelles
- ⁽²⁾ Cardiologisch Centrum Grens, Kalmthout
- ⁽³⁾ Hartcentrum, UZ Gent, Gent

Correspondance

Pr. AGNÈS PASQUET

Université catholique de Louvain
IREC
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département de Pathologie Cardiovasculaire
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
agnes.pasquet@uclouvain.be

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE, C'EST BON POUR LA SANTÉ : ÉVIDENCES CLINIQUES

Th. Muller

Physical activity is good for your health: clinical evidence

Physical activity and/or sport plays a key role in the prevention of certain mental or physical illnesses. When the disease is installed, physical activity and/or sport displays a significant impact on the disease evolution.

KEY WORDS

Physical activity, prevention, therapy, mental illness, organic disease

L'activité physique et/ou sportive joue un rôle primordial dans la prévention de certaines maladies mentales et physiques. Lorsque la maladie est installée, l'activité physique et/ou sportive a un impact important sur l'évolution de la maladie.

DÉFINITION

L'activité physique se définit comme tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense de repos. Les activités physiques et sportives représentent un continuum allant de l'inactivité à une activité au moins modérée jusqu'à la pratique d'activités d'intensité élevée de façon régulière (comme chez les sportifs de haut niveau). L'activité physique n'est donc pas synonyme d'activité sportive.

MESURES ET CARACTÉRISTIQUES

Le coût énergétique lié à une activité physique peut être exprimé en équivalent métabolique (MET ou *Metabolic Equivalent Tasks* : rapport du coût énergétique d'une activité donnée à la dépense énergétique de repos). Le MET est l'équivalent métabolique correspondant à la consommation d'oxygène de repos qui équivaut à 3 millilitres d'oxygène par kilogramme de masse corporelle par minute ou à environ 1 kilocalorie par kilogramme de masse corporelle par heure. Les activités physiques peuvent être classées selon la dépense énergétique qu'elles engendrent. Par exemple, une activité physique de 2 METs exige une consommation d'oxygène 2 fois plus importante que celle de repos. Le coût énergétique varie en fonction de l'intensité de l'activité physique : <3 METs pour une activité légère, 3-6 METs pour une activité modérée et >6 METs pour une activité intense (1). Le coût énergétique peut aussi être défini à partir de la perception de l'effort par les sujets eux-mêmes, notamment au moyen de l'échelle de perception de l'effort de Borg (2), basée sur les sensations physiques qu'ont les sujets lorsqu'ils pratiquent une activité physique (fréquence cardiaque, respiration, transpiration, fatigue musculaire).

EFFETS SUR LA MORTALITÉ

Les études montrent de façon concordante un risque relatif de décès moindre chez les personnes physiquement actives par rapport aux personnes inactives. Elles confirment une relation inverse dose-réponse entre l'activité physique et la mortalité. Une dépense énergétique de 1000 kcal à 1700 kcal par semaine serait associée à une réduction significative de la mortalité. Une pratique modérée (au moins 3 heures par semaine) ou pour l'activité d'intensité élevée (au moins

20 minutes 3 fois par semaine) entraîne une réduction du risque de mortalité de l'ordre de 30 % (3). Les personnes qui ont modifié l'intensité de leur pratique ont un taux de mortalité inférieur à celles qui sont restées inactives ou qui n'ont pas changé l'intensité de leur pratique. Chez les sujets physiquement actifs présentant des risques de maladie cardiovasculaire, la mortalité cardiovasculaire apparaît moindre que chez ceux qui ne sont pas actifs, il en est de même pour les personnes diabétiques. Le risque de décès par cancer est également diminué chez les personnes actives (activité modérée ou intense) par rapport aux non actifs.

L'ACTIVITE PHYSIQUE CONTRIBUE AU BIEN-ÊTRE ET À LA QUALITÉ DE VIE

La pratique régulière d'activités physiques d'intensité modérée contribue au bien-être subjectif et à la qualité de vie globale en agissant sur les facteurs qui interviennent dans les différentes dimensions intégrées (expériences affectives positives par l'intégration au groupe ou regard positif de l'autre, baisse du niveau de stress, satisfaction par rapport au corps, satisfaction par la participation active à la vie sociale (4). Ces répercussions psychiques sont constatées aussi bien au niveau de populations pathologiques que non pathologiques.

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE CONTRIBUE À L'ACQUISITION ET AU MAINTIEN DU CAPITAL OSSEUX

La pratique physique agit à la fois sur la masse osseuse, sa densité et sur la texture. Plus la pratique est précoce, plus l'influence sur le capital osseux est importante. On observe également des bénéfices sur les propriétés mécaniques de l'os (augmentation de la résistance à la fracture). Une pratique sportive multi activités semble correspondre au meilleur bénéfice attendu durant la croissance. Lorsque la pratique physique débute entre 20 et 25 ans environ, elle contribue au ralentissement de la perte osseuse. Cependant, une pratique intensive peut entraîner des risques de traumatismes ostéo-articulaires voire des dérèglements hormonaux, surtout lorsqu'elle est associée à un déficit de la balance énergétique chez la jeune fille (généralement activités à dominante esthétique).

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE CONTRIBUE À LA PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET CONSTITUE UN ÉLÉMENT IMPORTANT DE LEUR TRAITEMENT

L'activité physique est recommandée dans le domaine des maladies cardiovasculaires, à la fois pour prévenir leur survenue et pour en limiter les conséquences lorsqu'elles sont installées. Les principales affections concernées sont la coronaropathie, l'insuffisance cardiaque chronique et l'artériopathie des membres inférieurs. L'activité physique prévient la survenue d'un diabète de type 2 dans près de

60 % des cas chez des sujets présentant une intolérance au glucose. Lorsque le diabète est installé, l'activité physique facilite l'homéostasie glycémique. Elle permet la réduction de la résistance à l'insuline, l'amélioration du transport et de l'utilisation du glucose musculaire et la diminution de la production hépatique de glucose. L'activité physique réduit la pression artérielle chez les patients hypertendus, en moyenne de 11 mmHg pour la pression artérielle systolique et de 8 mmHg pour la pression diastolique. L'activité physique concourt à l'amélioration du profil lipidique sérique avec une diminution en moyenne de 3,7 % du taux de triglycérides, de 5 % du taux de LDL-cholestérol et une augmentation de 4,6 % du taux de HDL cholestérol. L'entraînement en endurance atténue la diminution de la réponse vasodilatatrice musculaire qui évolue avec l'avancée en âge. L'activité physique permet une réduction du syndrome dépressif, identifié comme facteur péjoratif du pronostic. Le maintien d'une perte de poids après amaigrissement initial, ou une moindre reprise de poids, représente un des intérêts majeurs de l'activité physique en cas d'excès de poids. L'activité physique améliore l'hypercoagulabilité et l'inflammation, impliquées dans la physiopathologie de l'athérome. Lorsque la maladie cardiovasculaire est installée, l'activité physique a un impact important sur l'évolution de la maladie. Elle agit sur l'amélioration de la dysfonction endothéliale et des anomalies neuro-hormonales (5).

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE PEUT INFLUENCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les résultats montrent que les relations entre l'entraînement physique et les paramètres immunitaires suivent une courbe en U inversé. Le statut immunitaire s'améliore sous l'effet d'un entraînement modéré puis se dégrade pour des entraînements intenses. Le vieillissement du système immunitaire est caractérisé par un déclin progressif de la réponse aux antigènes exogènes. Il a été démontré que l'augmentation du niveau d'activité physique de sujets âgés prévient le déclin des fonctions immunitaires. La réponse vaccinale à la vaccination antigrippale est supérieure chez les sujets entraînés âgés (6).

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE CONTRIBUE AU BON FONCTIONNEMENT DU CERVEAU

L'activité physique régulière renforce l'unité neurovasculaire par au moins deux mécanismes : accroissement de l'angiogenèse et de l'astroglie. L'action de l'activité physique sur le cerveau concerne également les pathologies dégénératives : vieillissement physiologique et maladie d'Alzheimer (7). Les sujets âgés qui ont pratiqué une activité physique régulière tout au long de leur vie ont une perte de tissu cérébral moindre que les sujets sédentaires et ont de meilleures performances cognitives. L'exercice réduit, voire bloque, l'altération ou la perte neuronale quel que soit le type de lésions provoquées chez l'animal, et favorise la récupération des performances comportementales et/ou motrices. Le principal médiateur de la neuroprotection

associée à l'exercice est l'IGF-I, une hormone qui a un effet neurotrophique très puissant (stimule l'entrée du calcium, du glucose...). D'autres neurotrophines et plus particulièrement le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) et le NGF (*Nerve Growth Factor*) augmentent au cours de l'effort et jouent un rôle critique dans la modulation de la plasticité synaptique du cerveau adulte.

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE RÉDUIT LE RISQUE DE DÉVELOPPER CERTAINS CANCERS

L'activité physique a un effet préventif convaincant sur le cancer du côlon et du sein et un effet probable sur le cancer de l'endomètre. Les preuves existent, mais sont limitées pour les cancers du poumon et de la prostate. Le plus souvent, un effet dose-réponse est observé pour une activité d'intensité modérée à élevée, une activité physique trop intense n'engendrant pas des bénéfices plus importants. Pendant et après le traitement, une activité physique adaptée d'intensité faible à modérée améliore la qualité de vie et diminue la sensation de fatigue. Un des effets systémiques de l'activité physique est la diminution de la fraction biologiquement active (fraction libre) des hormones sexuelles. Cet effet bénéfique s'exerce sur les cancers hormono-dépendants (sein, endomètre, prostate) en réduisant la production endogène des œstrogènes, mais aussi en augmentant la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*). La SHBG, en se liant à l'œstradiol ou à la testostérone, diminue leur fraction libre donc biologiquement active. Pour le cancer du côlon, les effets protecteurs de l'activité physique régulière font intervenir des mécanismes locaux. L'augmentation des prostaglandines PGF inhibent la prolifération des cellules coliques et augmentent la motilité intestinale (8).

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE EST UN TRAITEMENT À PART ENTIÈRE DE LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

Une activité physique de type marche ou vélo à raison de deux heures ou plus par semaine entraîne une diminution des hospitalisations et de la mortalité d'origine respiratoire pouvant atteindre 40% (9).

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE AGIT DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES OSTÉOARTICULAIRES ET DÉGÉNÉRATIVES

La pratique régulière d'une activité physique est maintenant reconnue comme faisant partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du handicap, des maladies chroniques et dégénératives. Le maintien d'un certain niveau d'activité physique est efficace contre les effets délétères de l'immobilisation sur la structure des ligaments et des tendons. Les effets positifs de l'activité physique ont été démontrés vis-à-vis de la prise en charge de la lombalgie chronique. En ce qui concerne la pathologie rhumatismale,

les bienfaits de l'activité physique sont maintenant prouvés, pour les syndromes inflammatoires, et tout particulièrement la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi pour la pathologie arthrosique. Si la pratique modérée et régulière du sport ne représente pas, à elle seule, un facteur favorisant le développement de l'arthrose, il n'en est pas de même de la pratique intensive. Cette dernière constatation conduit à insister sur le respect des temps de cicatrisation, et la nécessité d'une reprise progressive du sport après blessure.

CONCLUSIONS

L'activité physique et/ou sportive est bénéfique à tout âge. Elle diminue la mortalité globale toute cause confondue et ce faisant augmente l'espérance de vie. L'activité physique et/ou sportive réduit le risque cardio-vasculaire, le risque thromboembolique, joue un rôle déterminant dans la prévention du diabète de type 2, dans l'apparition du cancer du colon et du sein, dans la genèse des troubles cognitifs et dépressifs. Lorsque la maladie est installée, l'activité physique et/ou sportive a un impact important sur l'évolution de la maladie.

La recommandation de santé publique en matière d'activité physique correspond chez les adultes à la pratique d'une activité physique au moins d'intensité modérée (comme la marche à un pas soutenu) au moins 30 minutes par jour, 5 jours par semaine ou à la pratique d'une activité physique d'intensité plus élevée au moins 20 minutes à chaque fois 3 jours par semaine.

RÉFÉRENCES

1. Ainsworth B *et al.* Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000b ; 32 : S498-S516.
2. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14 : 377-381.
3. Leitzmann M *et al.* Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007; 167 : 2453-2460.
4. De Moor M *et al.* Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. *Prev Med* 2006; 42 : 273-279.
5. Hambrecht R *et al.* Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 454-460.
6. Kohut M *et al.* Exercise and psychosocial factor modulate immunity to influenza vaccine in elderly individual. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002 ; 57 : 557-562.
7. Larson E *et al.* Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006; 144 : 73-81.
8. Friedenreich C *et al.* Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132 : 3456S-3464S.
9. Garcia-Aymerich J *et al.* Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 : 458-463.
10. Expertise collective. Contextes et effets sur la Santé. Institut national de la santé et de la recherche médicale Inserm. 2008.

Correspondance

Dr. THIERRY MULLER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Pathologie cardiovasculaire
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
mul3@mac.com

PHYSIOLOGIE DU CŒUR SPORTIF OU ENTRAÎNÉ. COMMENT MON CŒUR S'ADAPTE-T-IL À L'EFFORT ?

Ch. Beauloye

Physiology of the athlete's heart or trained heart. How does my heart adjust to exercise?

What is already known about the topic?

The circulatory system is able to increase oxygen supply proportionally with tissue oxygen demand during exercise.

What does this article bring up for us?

This article summarizes the heart's adaptive mechanisms in response to exercise. During exercise, cardiac output increases due to increased ventricle filling (diastolic reserve), increased left ventricular ejection (systolic reserve), and increased heart rate. Repeated exercise leads to physiologic hypertrophy associated with increased maximal oxygen consumption or VO₂ max. The «athletic» heart exhibits increased reserves and oxidative metabolism, in addition to adequate angiogenesis.

KEY WORDS

Circulatory adaptation, circulatory reserve, physical capacity, athlete's heart

Que savons-nous à propos ?

Le système circulatoire est doué d'une grande capacité de réserve permettant de faire face à une augmentation de la consommation en oxygène et, de cette manière, soutenir un exercice physique.

Que nous apporte cet article ?

Cet article explicite les capacités de réserve du sujet normal et du sportif. Le cœur peut augmenter son débit en majorant son remplissage (réserve diastolique), en favorisant son éjection (réserve systolique) et en augmentant la fréquence cardiaque (réserve de fréquence). L'exercice physique régulier aboutit à une hypertrophie dite physiologique du ventricule gauche qui est associée à une augmentation de la capacité maximale à l'effort (VO₂ maximale). Le cœur du sportif garde et augmente ses capacités de réserve, a une augmentation de son métabolisme énergétique oxydatif et possède un développement des vaisseaux proportionnel au développement musculaire.

INTRODUCTION

Le cœur est une pompe qui va permettre d'éjecter le sang dans l'ensemble de la circulation sanguin afin d'assurer l'apport en oxygène et en substrats énergétiques du corps. Le système circulatoire respecte deux principes fondamentaux. Le premier est que l'apport en oxygène, fourni par le cœur, doit être en adéquation ou égal à la consommation de l'oxygène à l'ensemble de l'organisme. La consommation en oxygène (notée VO₂) est égale au produit du débit cardiaque (DC) et de la différence de contenu artériel et veineux en oxygène (différence artério-veineuse, CaO₂ – CvO₂). L'équation est donc la suivante : VO₂ = DC x (CaO₂ – CvO₂). Le contenu artériel en oxygène dépend de la saturation artérielle en oxygène et de la concentration d'hémoglobine. Le contenu veineux dépend de l'hémoglobine et de la saturation veineuse en oxygène. Rappelons que la saturation veineuse doit être mesurée au niveau de l'artère pulmonaire (saturation veineuse centrale). Toute augmentation de la consommation en oxygène va être accompagnée soit d'une augmentation du débit cardiaque ou d'une augmentation de l'extraction d'oxygène du système artériel (augmentation de la différence artério-veineuse).

Le deuxième principe est qu'il existe un couplage entre le cœur et les vaisseaux. Au niveau du cœur, le débit cardiaque est influencé par quatre facteurs : la précharge, la postcharge, la contractilité et la fréquence cardiaque (figure 1). C'est le couplage entre le ventricule et le système artériel qui va déterminer le niveau de pression artérielle moyenne et donc de postcharge et c'est le couplage entre

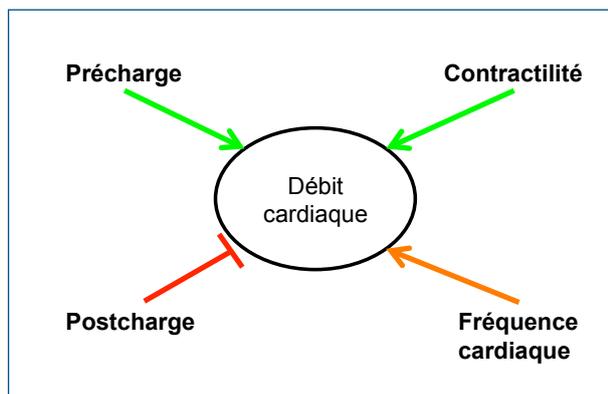


Figure 1. Les quatre facteurs qui contrôlent le débit cardiaque

Une flèche verte indique qu'une augmentation de la précharge ou de la contractilité est associée à une stimulation du débit cardiaque. Une ligne rouge indique qu'une augmentation de la postcharge entraîne une diminution du débit cardiaque. Une flèche orange indique qu'une augmentation de la fréquence cardiaque induit une augmentation du débit cardiaque. Cependant, en cas de fréquence cardiaque excessive (arythmie), une diminution du débit est observée.

le système veineux et le cœur qui va déterminer le niveau de retour veineux, de pression de l'oreillette droite et donc de précharge.

Tous ces acteurs (le cœur, le système vasculaire et l'extraction en oxygène) ont des capacités de réserve, permettant, au besoin, d'augmenter l'apport en oxygène de l'organisme, par exemple lors d'un exercice physique.

CAPACITÉS DE RÉSERVE

Le débit cardiaque est le produit du volume éjecté et la fréquence cardiaque. Le cœur et plus particulièrement le ventricule possède une réserve systolique, c'est-à-dire qu'il est capable d'éjecter d'avantage (diminution du volume télé-systolique) par une diminution de la postcharge et/ou une augmentation de la contractilité. Il a également une réserve diastolique, permettant de se remplir davantage (augmentation du volume télé-diastolique) et augmentant de cette manière la précharge (figure 2A). De plus, une augmentation de la fréquence cardiaque est possible jusqu'à la fréquence cardiaque maximale (fréquence est $220 - \text{âge}$ chez le sujet masculin) (figure 2B).

Par conséquent, grâce à ces capacités de réserve, le ventricule a une grande capacité de majorer son débit.

Les changements de précharge ou de postcharge sont possibles grâce à la plasticité du système circulatoire.

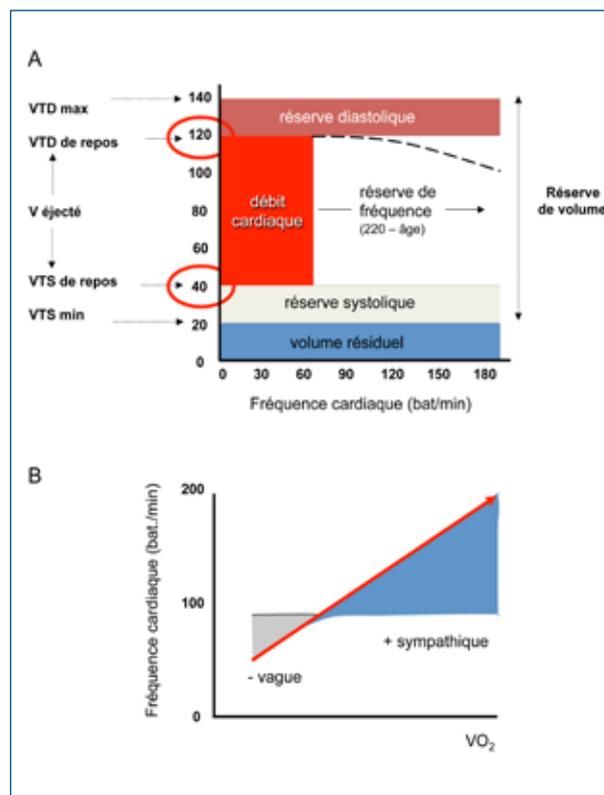


Figure 2. Les réserves de volume et de fréquence du cœur normal

A montre la réserve de volume (diastolique et systolique) et la réserve de fréquence matérialisant la réserve de débit. **B** montre l'augmentation de fréquence cardiaque au cours de l'effort physique. VTD, volume télé-diastolique. VTS, volume télé-systolique.

ADAPTATION CIRCULATOIRE À L'EFFORT D'UN SUJET NORMAL

Au cours de l'effort physique, une augmentation importante du transport en oxygène est observée, jusqu'à la capacité de transport maximale. Comme nous l'avons mentionné plus haut, cette capacité de transport maximale sera égale à la consommation maximale en oxygène ($VO_2 \text{ max}$). La $VO_2 \text{ max}$ est donc indice de la capacité maximale du sujet à faire un effort. Elle est proportionnelle au débit cardiaque maximale et l'extraction en oxygène maximale. Toute pathologie limitant le débit cardiaque à l'effort va se marquer par une diminution de la $VO_2 \text{ max}$ (par exemple, en cas d'insuffisance cardiaque).

Adaptation du débit cardiaque à l'effort

Lors d'un effort physique, une augmentation de la fréquence cardiaque est observée à cause d'une inhibition parasympathique puis d'une stimulation du système sympathique. L'augmentation du tonus sympathique sera également responsable d'une augmentation de la contractilité permettant une augmentation du volume éjecté (réserve systolique). Le retour veineux sera augmenté permettant une augmentation de la précharge, par une augmentation

du tonus veineux, par une augmentation du retour veineux liée la contraction musculaire (servant de pompe) et enfin par une mobilisation des réserves splanchniques (couplage veino-ventriculaire).

Au total, le débit cardiaque peut être multiplié par 4 ou 5 au cours de l'effort.

Adaptation de la tension artérielle à l'effort

Au cours de l'effort, une augmentation de la tension artérielle est observée. Pour rappel, la pression artérielle moyenne est à égale au débit cardiaque divisé par les résistances systémiques. Contrairement à une idée couramment répandue, cette augmentation de tension artérielle n'est pas liée à un effet du tonus sympathique sur les vaisseaux, entraînant une augmentation des résistances systémiques. L'augmentation de la tension artérielle est le reflet d'une augmentation du débit cardiaque. En effet, lors de l'effort, une vasodilatation dite métabolique est observée limitant l'augmentation de la tension artérielle et donc l'augmentation de la postcharge (couplage ventriculo-artériel).

Extraction en oxygène

En situation basale, l'extraction en oxygène est d'environ 25 % ($CaO_2 - CvO_2 / Ca O_2$). L'extraction en oxygène sera majorée à l'effort et se combinera à une augmentation du débit cardiaque afin d'augmenter le transport en oxygène. En cas d'insuffisance cardiaque (lorsque le volume éjecté et donc le débit cardiaque ne peuvent que faiblement se majorer), l'extraction en oxygène peut se majorer jusqu'à 90 %.

LE CŒUR D'ATHLÈTE

Le sportif entraîné (athlète) va voir son cœur subir une hypertrophie ventriculaire gauche qui, par définition, sera une hypertrophie dite physiologique (l'hypertrophie correspond à une augmentation de la masse ventriculaire gauche). On observera également une augmentation du volume ventriculaire gauche (augmentation du volume télédiastolique) par rapport au sujet non entraîné. L'hypertrophie ventriculaire physiologique est associée à une augmentation des capacités de réserve (réserve systolique, diastolique et de fréquence). Par conséquent, la capacité maximale à l'effort ($VO_2 \max$) du sujet sportif est nettement majorée par une augmentation du débit cardiaque maximale à l'effort (figure 3). Sur le plan métabolique, le cœur du sportif présente une augmentation de ses capacités oxydatives (augmentation de l'oxydation des acides gras et augmentation de la biogenèse mitochondriale) par une stimulation d'un facteur transcription PGC1alpha (figure 4). De plus, l'hypertrophie physiologique est associée à une stimulation de l'angiogenèse, permettant une vascularisation adéquate du myocarde.

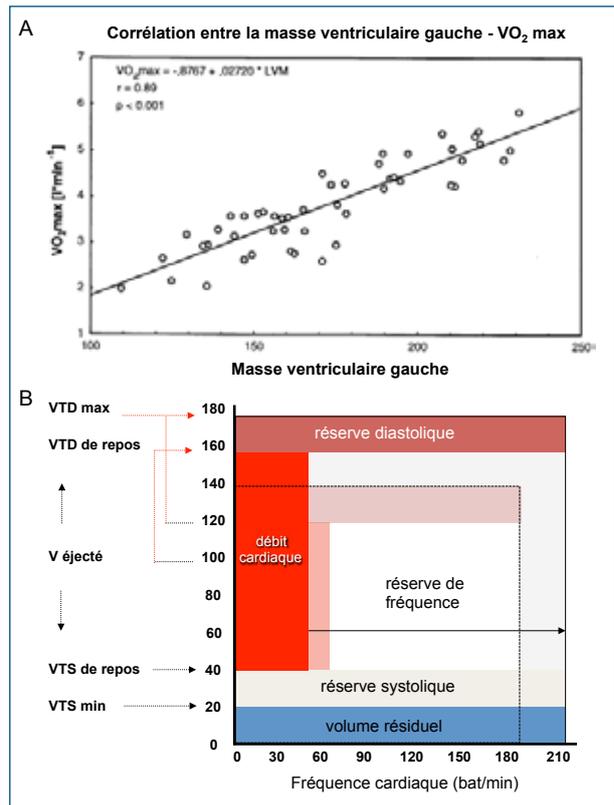


Figure 3. Le cœur d'athlète

A Hypertrophie physiologique. Corrélation entre la masse ventriculaire gauche et la capacité maximale à l'effort. Ce graphe est adapté de Scharhag et al. JACC 2002;40:1856-1863.

B montre la réserve de volume (diastolique et systolique) et la réserve de fréquence matérialisant la réserve de débit chez le sujet sportif par rapport au sujet non entraîné.

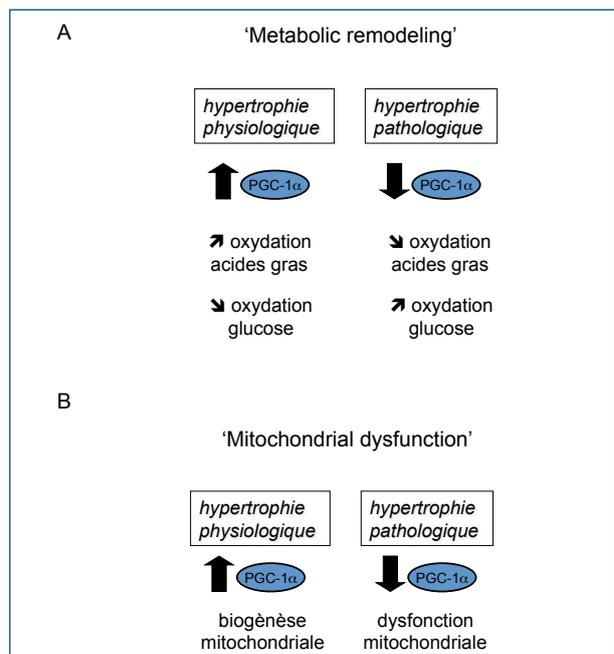


Figure 4. Comparaison métabolique entre l'hypertrophie physiologique et pathologique

- A.** l'oxydation des substrats énergétiques.
- B.** la fonction mitochondriale.

Tout ceci contraste avec ce qui est observé dans l'hypertrophie dite pathologique comme en cas de surcharge chronique de pression (par exemple, la sténose aortique) ou de volume (par l'exemple, l'insuffisance mitrale ou aortique). De ces cas de figure, le développement de l'hypertrophie pathologique entraînent une diminution de la capacité maximale à l'effort (VO₂ max) par une diminution des capacités de réserves.

CONCLUSION

Le cœur couplé au système vasculaire est doué d'une grande capacité de réserve :

une réserve de débit cardiaque (volume éjecté x fréquence cardiaque), une réserve de travail (volume éjecté x pression) et une réserve de puissance (débit cardiaque x pression). Cette réserve de puissance est énorme puisqu'elle est près de 450 %. Cette capacité est encore majorée par l'hypertrophie physiologique ou le cœur d'athlète. Par contre, en situation pathologique, elle est compromise.

Correspondance

Pr. CHRISTOPHE BEAULOYE

Cliniques universitaires Saint Luc
Service de cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
christophe.beauloye@uclouvain.be

QUELS SPORTS POUR LE PATIENT CARDIAQUE ?

A. Pasquet

Which sports activity should be recommended to the cardiac patient?

Benefit of regular physical activity in patient with cardiovascular disease are well established. Nevertheless, all the sport could not be performed safely by all the patients. This paper will review briefly major cardiac conditions and sport that are authorized or denied in the therapeutic approach of Type 2 diabetic patients at high risk for cardiovascular events.

What is already known about the topic?

Physical activities have been shown to be associated with benefits for patients with cardiac disease.

What does this article bring up for us?

This paper reviews the major cardiac pathologies and discusses the sports activities that are authorized and those that are not.

KEY WORDS

Cardiac disease, sports

Les bénéfices du sport ne sont plus à démontrer chez les patients porteurs d'une pathologie cardiaque. Toutefois tous les sports ne sont pas à conseiller chez tous les patients. Cet article revoit les principales pathologies cardiaques et les sports qui sont autorisés ou plutôt déconseillés aux patients.

Que savons-nous à propos ?

La pratique sportive apporte un bénéfice chez les patients avec une pathologie cardiaque mais quels risques y a-t-il à la pratique sportive ?

Que nous apporte cet article ?

Cet article revoit les principales pathologies cardiaques et les sports qui sont conseillés ou déconseillés en fonction des pathologies.

Pratiquer une activité sportive a un effet favorable sur la santé tant au niveau physique que psychique. Chez les patients ayant présenté un « problème cardiaque » au sens large (infarctus, intervention coronaire, valvulaire, etc), les bénéfices de la révalidation cardiaque ne sont plus à démontrer. Mais qu'en est-il de la pratique régulière d'un sport chez les patients avec une atteinte cardiaque ?

Un premier point est de distinguer le type de pratique sportive : occasionnelle, récréative, sport de compétition ou sportif d'élite, cette dernière catégorie étant cependant peu probable. Les recommandations européennes concernant la pratique sportive chez des patients avec une atteinte cardiaque concernent les athlètes de compétition définis comme : « des personnes jeunes, amateurs ou professionnels, qui pratiquent un entraînement régulier dans leur discipline et participent à des compétitions » (1). La participation à des compétitions implique souvent d'essayer de repousser ses limites et d'améliorer ses performances, ce qui pourrait potentiellement être dangereux dans certaines pathologies cardiaques. En conséquence, ces recommandations, comme il est précisé, ne s'appliquent pas aux personnes pratiquant un sport de loisirs ou récréationnel, sans entraînement régulier ni recherche d'une performance à atteindre.

Malheureusement, il n'existe pas de recommandations internationales concernant la pratique sportive hors compétition. Le présent article va dès lors se référer à ces recommandations européennes, même si elles sont imparfaites et doivent certainement être nuancées (1).

Nous allons aborder les différences entre les sports, puis revoir globalement le risque chez les patients et enfin envisager les pathologies cardiaques les plus courantes.

CLASSIFICATION DES SPORTS

La dépense physique n'est pas la même pour tous les sports. Certains s'accompagnent de peu d'activité physique ; d'autres, au contraire, vont demander une activité physique et une dépense énergétique conséquente. Une façon de classer les différentes activités sportives est de les séparer en activités « statique » ou « dynamique » et, pour chaque catégorie, de définir un niveau d'intensité : faible, modéré, important. Le tableau 1 présente cette classification pour les principaux sports. En outre, deux autres points doivent retenir l'attention : le risque de coup au niveau du thorax (par exemple pour les porteurs de pace maker ou de défibrillateur) et le risque lié à la survenue d'une syncope pendant l'activité sportive.

QUI EST LE PATIENT ?

Lorsqu'un patient porteur d'une pathologie cardiaque envisage une pratique sportive plusieurs points sont à considérer. Une anamnèse détaillée doit être réalisée. Elle s'attachera en particulier à déterminer quelle est la pathologie du patient, comment a-t-elle été découverte, quels sont les traitements interventionnels et chirurgicaux réalisés, quels sont les médicaments pris régulièrement (anticoagulant par exemple), existe-t-il des lésions résiduelles et enfin quel est le mode de vie du patient avec sa pathologie. Autrement dit, le patient est-il symptomatique ou tout à fait asymptomatique dans la vie courante et quelle activité physique pratique-t-il dans la vie courante (il y a une différence entre un patient asymptomatique restant dans son fauteuil toute la journée et un patient asymptomatique lorsqu'il tond sa pelouse ou effectue des travaux de jardinage lourds). Enfin quel sport envisage-t-il de pratiquer et à quel rythme ou dans quel environnement (pratique isolée

TABLEAU 1.

Classification des activités sportives en fonction de leur caractère statique ou dynamique et de leur degré d'intensité

« CARACTÈRE DYNAMIQUE »

INTENSITÉ	A. FAIBLE	B. MODÉRÉ	C. ÉLEVÉ
I. Faible	Bowling Cricket Golf Tir à la carabine	Escrime Table tennis Tennis (double) Volleyball Baseball ^a	Badminton Marche rapide Course (marathon) Ski de fond Squash ^a
II. Modéré	Course automobile ^{a,b} Plongée ^b Équitation ^{a,b} Course moto ^{a,b} Gymnastique ^a Karate/Judo ^a Voile Tir à l'arc	Jumping Patinage artistique ^a Course (sprint)	Basketball ^a Biathlon Hockey sur glace ^a Hockey sur gazon ^a Rugby ^a Football ^a Ski de fond (patineur) Course (mid/long) Natation Tennis (simple) Handball ^a
III. Élevé	Bobsleigh ^{a,b} Lancer (javelot..) Luge ^{a,b} Escalade ^{a,b} Ski nautique ^{a,b} haltérophilie ^a Planche à voile ^{a,b}	Body building ^a Ski alpin ^{a,b} Lutte ^a Snow boarding ^{a,b}	Boxing ^a Canoé, Kayak Cyclisme ^{a,b} Decathlon Aviron Patinage de vitesse Triathlon ^{a,b}

« CARACTÈRE STATIQUE »

a : risque de collision au niveau thoracique.

b : risque majoré d'une survenue d'une syncope durant la pratique sportive.

ou dans un club avec potentiellement des entraînements et des compétitions).

La seconde étape est de réaliser un « état des lieux » de la pathologie cardiaque. Outre l'examen clinique, celui-ci peut comprendre :

- un ECG pour connaître le rythme du patient, rechercher des troubles de conduction (bloc de branche gauche complet par exemple), présence d'extrasystoles....
- une échocardiographie pour l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche et droite, l'évaluation des pressions pulmonaires, des valvulopathies ou de leur traitement, de la correction des cardiopathies congénitales, des dimensions aortiques ;
- un ECG Holter si la recherche des troubles du rythme ou de conduction à une importance ;
- une épreuve d'effort avec éventuellement une mesure de la consommation en oxygène. Celle-ci va apporter des informations sur la capacité physique du patient, sa tolérance à l'effort, la présence d'ischémie myocardique à l'effort ou de troubles du rythme apparaissant lors de l'effort.

QUELQUES PATHOLOGIES CARDIAQUES ET LEUR INFLUENCE SUR LA PRATIQUE SPORTIVE

Hypertension artérielle

Le risque lié à l'hypertension ne dépend pas seulement des chiffres tensionnels mais aussi des facteurs de risques cardiovasculaires associés et des répercussions sur les organes cibles. Plus le nombre de facteurs de risque associés augmente, plus le risque cardiovasculaire augmente, surtout si le diabète fait partie de ces facteurs de risque. Chez le patient sportif hypertendu comme chez tous patients, l'hypertension doit être traitée selon les recommandations internationales. Pour les patients faisant partie d'un club sportif ou prenant part à des compétitions (mêmes locales), certains médicaments peuvent être considérés comme produits dopant car susceptibles d'améliorer les performances sportives c'est le cas des bêta-bloquants.

Lorsque la tension artérielle est bien contrôlée et qu'il n'existe pas d'autres facteurs de risque, les patients peuvent pratiquer tous les sports. Par contre, plus le profil de risque augmente (nombre de facteurs de risques), plus les sports intenses classe III, C vont être déconseillés et les sports de faible intensité seront proposés (I A B).

Cardiopathies ischémiques

La cardiopathie ischémique rend compte de la plupart des morts subites durant le sport chez les patients de plus de 35 ans. C'est pourquoi des signes d'ischémie myocardique doivent être recherchés chez tous les patients avec une cardiopathie ischémique connue (notion, d'angor, sténoses coronaires, antécédents d'angioplastie, de pontages coronaires...) tant à l'anamnèse (douleur ou gêne précordiale, dyspnée d'effort..) que par une épreuve d'effort avec ou sans scintigraphie.

Sur base des résultats, le risque lié au sport peut être évalué comme :

Faible probabilité d'événement cardiovasculaire si

- Fraction d'éjection du ventricule gauche > 50%
- Capacité d'effort normale en fonction de l'âge et du sexe
- Absence d'ischémie induite lors de l'épreuve d'effort.
- Absence d'arythmie ventriculaire fréquente ou tachycardie lors de l'effort.
- Absence de lésions coronaire significatives (c'est-à-dire de sténose > 70 % sur les artères coronaires et > 50% sur le tronc commun)

Forte probabilité d'événement cardiovasculaire si un ou plusieurs des critères suivants sont présents

- Fraction d'éjection du ventricule gauche < 50%
- Ischémie induite lors de l'épreuve d'effort ou dyspnée anormale (équivalent angineux) lors de l'effort
- Arythmie ventriculaire fréquente ou tachycardie ventriculaire au repos ou à l'effort.
- Sténoses coronaires > 70 % sur les artères coronaires principales ou >50% sur le tronc commun, non revascularisées

Après revascularisation chirurgicale ou angioplastie la reprise du sport est autorisée en l'absence d'ischémie résiduelle. L'ischémie silencieuse augmente le risque de mort subite durant le sport c'est pourquoi elle doit être recherchée chez les patients avec des facteurs de risques cardiovasculaires. Les recommandations sont reprises dans le tableau 2.

TABLEAU 2.**Recommandations concernant la pratique sportive de compétition chez les patients avec une cardiopathie ischémique**

LÉSIONS	ELIGIBLE SI	RECOMMANDATIONS	SUIVI
Cardiopathie ischémique connue et profil haut risque		Pas de sport de compétition	
Cardiopathie ischémique connue et profil bas risque	Absence d'ischémie induite, d'arythmies et de sténoses coronaires	Sport dynamique léger à modéré et statique : léger : I, A, B	Annuel
Pas de cardiopathie ischémique connue mais profil à haut risque Score > 5%	Si test d'effort positif poursuivre mise au point	Sport dynamique léger à modéré et statique : léger : I, A, B	Annuel
	Si test négatif	Tous les sports sauf III A-C (statique intensité élevée)	Annuel

Fibrillation auriculaire

Qu'il s'agisse de fibrillation paroxystique ou permanente la première condition est de s'assurer de l'absence de cardiopathie ou valvulopathie jacente ou de syndrome de Wolf Parkinson White (préexcitation). Chez le patient de retour en rythme sinusal, toutes les activités sportives sont autorisées. Pour les patients en fibrillation auriculaire permanente, la participation à des activités sportives est conditionnée par la fonction ventriculaire et la fréquence cardiaque lors d'un effort. Ne pas oublier que la prise d'anticoagulant majore le risque lié aux chutes ou aux collisions dans certains sports.

Extrasystolie ventriculaire

La découverte d'extrasystoles ventriculaires est fréquente. Celle-ci ne contre indique pas la pratique sportive à condition qu'il n'y ait pas de cardiopathie sous-jacente : cardiopathie rythmique, ischémique, hypertrophique..... ou d'histoire de mort subite dans la famille. En fonction de l'anamnèse et des facteurs de risque un bilan plus ou moins extensif devra être réalisé avant d'autoriser la pratique du sport.

Pace maker et défibrillateur implantable

La pratique sportive des patients avec un pace maker est surtout conditionnée par la pathologie sous-jacente. En l'absence de pathologie sous-jacente et sous couvert d'une bonne adaptation de la fréquence cardiaque à l'effort, la pratique sportive est autorisée. Il faut toutefois faire attention à certains mouvements qui pourraient créer une tension sur les sondes (par exemple la nage papillon) ou au risque de choc sur le boîtier.

Pour les patients porteurs d'un défibrillateur, seulement des activités d'intensité faible à modérée sont recommandées. Selon, un rapport de « *Heart Rythm Society* » à Boston en 2012, les cas de décès durant le sport chez les porteurs

de défibrillateurs sont rares. Par contre, le nombre de chocs inappropriés est plus important, ce qui pose le problème des situations potentiellement à risque lors d'un choc (par exemple si le patient en train de nager perd brièvement connaissance lors d'un choc inapproprié). Se pose également le problème du risque de choc lors de la pratique sportive sur le boîtier.

Valvulopathies

Pour les sténoses mitrales, insuffisances mitrales, insuffisances aortiques, lorsque les lésions valvulaires sont discrètes à modérées et qu'il n'existe pas de répercussion ni sur le rythme cardiaque ni sur la fonction ventriculaire, la pratique de tous les sports est autorisée sans restrictions. Lorsque les lésions deviennent modérées ou qu'apparaissent des répercussions, le niveau d'intensité du sport doit être diminué et des sports plus statiques seront proposés (I A B, II A B). Une sténose aortique modérée restreint la pratique sportive aux activités peu intense : I A.

Rappelons que toutes les valvulopathies, quand elles deviennent sévères, sont des indications opératoires.

La présence d'une prothèse valvulaire autorise la pratique de sport d'intensité modérée : I A B, II A B en faisant toutefois attention au risque de chute et de coups en cas d'anticoagulation pour une valve mécanique.

Cardiopathie hypertrophique

La cardiopathie hypertrophique est la première cause de mortalité chez les jeunes athlètes aux Etats-Unis. Sa présence contre indique la participation à tous les sports de compétitions. Seuls les sports de loisirs d'intensité faible sont proposés. Il faut toutefois s'assurer que le patient a un profil de faible risque : absence de mort subite dans la famille, bonne adaptation tensionnelle à l'effort, absence d'arythmies soutenues...

Cardiopathies congénitales

Plusieurs paramètres doivent être pris en compte : la malformation initiale, le type de corrections, les lésions résiduelle, la fonction ventriculaire droite et gauche, la capacité fonctionnelle du patient, la présence ou non d'hypertension pulmonaire, de désaturation au repos ou à l'effort. Les patients avec une fermeture de communication interauriculaire ou interventriculaire dans l'enfance sans lésion résiduelle, n'ont aucune restriction à la pratique sportive même de compétition. Par contre, les patients avec une tétralogie de Fallot et une mauvaise fonction ventriculaire droite ou une complexe QRS large ont un risque plus important de développer des arythmies : les sports intenses sont dès lors déconseillés.

Marfan

La pratique de sport de compétition n'est pas recommandée chez les patients avec un syndrome de Marfan d'autant plus qu'il existe une dilatation de la racine aortique ou une histoire familiale de dissection aortique ou de mort subite. Seul le sport à titre de loisirs est autorisé et même parfois encouragé d'un point de vue ostéoarticulaire. Les sports de faible intensité (IA, IIA) ou avec une pratique peu intense

(natation) sont à privilégier. Les sports très intenses, surtout statique, sont déconseillés en raison du risque de majoration du stress au niveau de la paroi aortique ce qui favoriserait sa dilatation.

CONCLUSIONS

La pratique sportive doit bien évidemment être encouragée chez les patients porteurs d'une pathologie cardiaque et ses bénéfices ne sont plus à démontrer. Toutefois, celle-ci doit être encadrée. Il n'existe malheureusement pas de recommandations internationales concernant la pratique des sports de loisirs. Une anamnèse soignée, un examen clinique et un «état des lieux » et le choix d'un sport adapté sont nécessaire pour minimiser les risques encourus par les patients lors de la pratique sportive. Une règle générale pourrait être, que la pratique sportive ne doit jamais mettre le patient dans des situations qui pourraient constituer un danger ou avoir un risque potentiel pour lui. Les activités douces ou progressives (c'est-à-dire que le patient peut pratiquer à son rythme comme la marche, le vélo...) seront souvent privilégiées surtout si le patient n'est pas sportif.

RÉFÉRENCES

1. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D *et al.* Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1422–1445.

Correspondance

Pr. AGNÈS PASQUET

Université catholique de Louvain - IREC
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département de Pathologie Cardiovasculaire
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
agnes.pasquet@uclouvain.be

TRIPLIXAM[®]

COVERAM[®]

COVERSYL[®] ***PLUS***

COVERSYL[®]

Preterax[®]



LA MORT SUBITE DU SPORTIF : QUI EST À RISQUE ? COMMENT LA DÉPISTER ?

Ch. Scavée

Sudden death in athletes: Who is at risk? How can at-risk patients be identified?

Though uncommon, sudden cardiac death in the athlete may occur at all ages. While numerous potential causes have been identified, the cardiac origin remains the main cause and should thus be investigated further. First, the cause of death appears to be related to the victim's age (<35 years or >35 years). In the youngest patient group (under age 35), congenital heart disease, and especially hypertrophic cardiomyopathy, is the most common condition to account for the death. In elderly sportsmen, coronary artery disease is the most frequent death cause. Some other conditions related to the manner in which sports is undertaken should be considered, namely intensity of sports, competition, and potential doping, in addition to the atmospheric conditions. The arrhythmias responsible for the death are either ventricular fibrillation or rapid ventricular tachycardia in the majority of cases. Emergency cardiopulmonary resuscitation is required at once to reanimate the patient and improve survival. Given that the death is sudden, unpredictable, and often fatal, a suitable screening program able to detect individuals at risk of developing this tragic event is warranted. Yet the choice of clinical tests best suited to predict and prevent sudden cardiac death is still a matter of fierce debate.

KEY WORDS

Sudden cardiac death, athletes, ventricular fibrillation, screening

La mort subite du sportif est un événement rare, mais qui touche toutes les catégories d'âge. Les causes sont multiples, mais la piste cardiaque reste néanmoins la première étiologie à rechercher. L'origine du décès dépend d'abord de l'âge du sportif (avant ou après 35 ans). Chez les plus jeunes, la cardiomyopathie hypertrophique reste la cause la plus fréquente. Chez les plus âgés, la maladie coronaire est dans plus de 80% des cas retrouvée. Ensuite viennent bien entendu les conditions dans lesquelles les sportifs pratiquent leur sport : sport intensif, esprit de compétition, dopage, conditions atmosphériques, etc. Le trouble du rythme entraînant le décès est généralement une tachycardie ou fibrillation ventriculaire. Si aucune manœuvre n'est faite pour réanimer le sportif, le décès est certain. Vu le caractère soudain, généralement irréversible et non prédictible de ce décès, un dépistage avant la survenue de l'événement est donc indispensable. Les tests à réaliser durant le dépistage sont encore à l'heure actuelle débattus.

INTRODUCTION

Deux jours après un drame survenu sur un terrain de basket, le *Los Angeles Times* titrait un 06 mars 1990 : « Hank Gathers, une star qui brillait sur et en-dehors des terrains ». (1).

Ce fameux Gathers, dossard 44, haut de plus de deux mètres, fut élu tout comme un certain B. Russell plusieurs années avant lui (le plus titré de l'histoire de la NBA) le meilleur joueur du USC Trojans men's basket program aux USA. À vingt-trois ans, Hank s'est effondré inanimé sur un terrain lors d'une compétition. Il fut déclaré mort après une heure et quarante minutes de réanimation intense mais infructueuse pour le ramener à la vie. Diagnostic : mort subite (cardiaque), et ...inattendue selon son entourage. Inattendue, peut-être pas. Ce jeune garçon était cardiaque et avait déjà présenté des syncopes. Il était traité par de l'Inderal (propranolol) alors qu'il souffrait de tachycardies, vraisemblablement ventriculaires. L'effet « néfaste » du bêtabloquant sur ses capacités physiques avait conduit le jeune homme à réduire puis stopper son traitement. L'autopsie révélera de fait l'absence de propranolol dans son sang mais surtout la présence d'une myocardite au stade séquellaire.(2).

Sa mort subite cardiaque (MSC) n'est donc plus inexpliquée et révèle la composition même de cet événement dramatique qui a bien entendu profondément marqué les esprits outre-Atlantique : substrat (maladie cardiaque connue), trigger (effort physique) et dans son cas non compliance médicamenteuse. Fallait-il toutefois le laisser poursuivre sa carrière professionnelle ? Il avait « la chance » d'avoir été dépisté comme « positif » pour une maladie cardiaque. Les enjeux, e.a. financiers, ont peut-être dépassé les raisons qui auraient dû pousser

le patient à freiner sa carrière. L'histoire ne le dit pas et ce n'est que pure spéculation. Toutefois après sa mort, la famille intenta un procès pour les dommages financiers occasionnés.

Les années passent, et l'actualité continue à foisonner de cas similaires survenant lors de compétitions sportives : F. Muamba, M. Foe, et bien d'autres.

Pourquoi ? Une partie de la réponse est dans l'éditorial de Nick Peters, correspondant au *Los Angeles Times* qui écrivait en parlant de Gathers : *"All he wanted to do was play basketball. He probably knew the risk involved, but he was on a mission and wasn't going to be denied"*. Ceci rejoint la pensée de Pierre de Coubertin (fondateur du Comité International Olympique /C.I.O.) qui disait au siècle passé : 'Le sport et l'olympisme doivent être le domaine de l'effort et de la liberté de l'excès'. Cette notion d'excès fait référence au danger, au risque et est donc en totale opposition avec la notion de santé véhiculée par la pratique sportive. Une médaille olympique portant le nom du fondateur du C.I.O est par ailleurs donnée à l'athlète considéré e.a. comme le plus... *combatif*. Malheureusement, pour certains la recherche effrénée de performances va jusqu'à l'excès et domine aujourd'hui la compétition sportive.

DÉFINITIONS

L'*American College of Cardiology* (ACC) définit la MSC comme un décès non traumatique, soudain, d'origine cardiaque, survenant alors qu'au-moins 6 heures auparavant le patient était considéré comme étant en bonne santé « apparente » (3). Un traumatisme cardiaque, une pneumonie qui conduisent à une défaillance cardiaque et au décès ne sont donc pas des MSC.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit la MSC comme un événement brutal survenant dans l'heure qui suit le début de premiers symptômes (rapportés par des témoins présents) ou survenant dans les 24 heures (absence de témoins) alors que le patient avait été vu sans aucune plainte particulière (4). La MSC est liée au sport lorsqu'elle est non traumatique, et survient durant la pratique d'un sport d'intensité modérée ou élevée ou au maximum dans l'heure qui suit l'arrêt de l'activité physique (5). Quel que soit l'âge, le niveau physique, le type de sport, on parlera de sportif lorsque l'on s'adresse à quelqu'un qui pratique régulièrement une activité physique. C'est la majorité donc des personnes dites physiquement actives. Toutefois cette définition du « sportif » passe par quelques précisions : si le sport est pour la majorité une manière de garder la forme, pour d'autres il s'agit d'un enjeu. Ainsi, la définition de l'athlète, concerne tout d'abord un sportif de haut niveau qui participe à une ou plusieurs compétitions par an (sport généralement intensif ou modéré) afin d'améliorer ses performances. Les professionnels font donc partie de cette catégorie comme certains amateurs très entraînés. La notion de sport intensif implique la présence de contraintes cardio-vasculaires parfois importantes

qui peuvent conduire à développer des complications lors de la pratique du sport (VTT, foot, jogging). À l'inverse, le billard qui n'exerce que peu d'effets dynamiques sur le cœur ne représente donc qu'une activité physique légère pour le système cardiovasculaire.

INCIDENCE

L'incidence de mort subite cardiaque (MSC) dans la population générale est estimée aux USA entre 184,000 à 400,000/an (6-9). Au-delà de 35 ans, ce risque de MSC est de 1/1000 personne par an, alors que chez les sujets plus jeunes ce risque est d'environ 0.3 à 3.6/ 100.000 personnes. Les sujets concernés par la MSC sont donc avant tout des sujets d'âge mûr (avant tout des hommes), présentant des problèmes cardiaques. L'infarctus du myocarde est d'ailleurs le plus souvent la cause du décès (10-15).

Chez les athlètes, le risque de MSC est difficile à apprécier. Dans le Minnesota, la prévalence de MSC lors de compétitions sportives organisées dans les écoles (individus d'âge entre 13 et 19 ans, moyenne de 16 ans) était très faible de l'ordre de 0.35/100.000 participants par an, ce qui se rapproche des statistiques rapportées dans une autre publication de 1995 (14-15).

Les auteurs s'accordent par ailleurs pour dire que les risques des garçons est double : 1/133000 garçon par an, et de 1/769.000 fille par an (15). En Europe, selon une étude italienne, l'incidence annuelle de décès serait estimée aux alentours de 3.6/100.000 (sujets âgés entre 14 et 35 ans) (16-18).

Plus au nord en Europe, le risque de décès de sujets athlétiques est estimé entre 0.9 et 1.21/100.000 (5,17).

CAUSES CARDIAQUES DE MORT SUBITE CHEZ LE SPORTIF

Aux USA, la MSC représente environ 15% des décès des athlètes, largement derrière les traumatismes, les overdoses. L'arythmie fatale est dans plus de 85% des cas une tachycardie ventriculaire rapide ou une fibrillation ventriculaire (FV). À l'inverse de la syncope, dans la MSC, seule une réaction prompte de témoins et la mise en route de la chaîne de survie (appel 112, massage cardiaque, utilisation d'un défibrillateur automatique externe) permet de sauver la victime. Dans la population générale, la MSC survenant généralement à domicile, et en dehors de témoins, l'issue est donc généralement fatale. Cette problématique concerne également les sportifs qui s'entraînent seuls en pleine nature.

Dans certains cas, le trouble du rythme est mécaniquement produit par un choc violent sur la poitrine (« commotio cordis »), qui libère son énergie durant la période vulnérable cardiaque (proche du sommet de l'onde T) et déclenche une FV. Certains sports sont donc à risque de commotio cordis : baseball, hockey e.a.

Les décès d'origine cardiaque surviennent le plus souvent lors de sports collectifs, comme le foot ou le basket. Les sports les plus impliqués dans les cas de MSC dépendent des pays concernés ainsi que de la popularité du sport dans ces régions. Ainsi aux USA, le basket, le football, le jogging sont les premiers sports dans lesquels on recense le plus de victimes ; en Europe, le foot, le vélo sont parmi les sports les plus pratiqués et sont donc statistiquement plus « à risque ». On note également des disparités ethniques. Ainsi aux USA, le plus grand nombre de victimes est à déplorer parmi la population noire, essentiellement masculine.

Les causes cardiaques sont clairement dépendantes de l'âge de la victime. Il faut donc « partager » les sportifs selon deux catégories d'âge : les ≥ 35 ans, et les jeunes de 12-34 ans. En effet, si les causes cardiaques de mort subite sont nombreuses, il est établi que dès l'âge de 35 ans, la cause principale de décès soudain est la présence d'une coronaropathie (athérosclérose), affection quasiment absente chez les plus jeunes athlètes. Dès 35 ans, et comme mentionné plus haut, l'incidence de MSC s'accroît rapidement, en parallèle des affections cardiaques qui touchent la population générale. On mentionnera également dans cette tranche d'âge la cardiomyopathie hypertrophique (5%), ou le prolapsus mitral (5%). Dans environ 5% des cas, le bilan reste toutefois négatif, et aucune explication probante ne permet d'élucider le mystère qui entoure le décès de l'athlète.

Avant 35 ans, les causes les plus fréquentes sont les affections génétiques touchant soit l'architecture cardiaque et donc dépistables lors d'investigations morphologiques (cardiopathie hypertrophique (CMPH), dysplasie arythmogène du ventricule droit) soit certains canaux ioniques trans-membranaires cardiaques responsables de l'activité électrique du cœur (channelopathies). Dans ce cas, le cœur apparaît morphologiquement normal, et seule la conduction électrique est perturbée. D'autres anomalies non génétiques, acquises ou congénitales exposent également le sujet au risque de MSC comme l'implantation anormale des artères coronaires, la sténose aortique, la dissection aortique, la myocardite, la cardiomyopathie dilatée, le syndrome de Wolf-Parkinson-White, le prolapsus mitral, etc. (19-23). Le dopage tout comme l'abus de stupéfiants, est difficile à apprécier mais touche probablement toutes les catégories de sportif.

DÉPISTAGES

La problématique du dépistage des sujets à risque revient régulièrement sur la table. Si aucun test ne peut anticiper les cas de MSC avec une sensibilité et spécificité suffisante que pour devenir la référence en la matière, la perspicacité toutefois du médecin, associée à certains tests clés, et la conduite raisonnée du sportif permettent de réduire le risque statistique mais sans l'éliminer totalement. De nombreuses publications établies par les différentes sociétés

savantes américaines ou européennes ont proposés des recommandations en la matière.

Un exemple est donné par un document disponible sur internet et qui fut rédigé en 2004, lors d'une conférence de consensus sous l'égide du C.I.O et de l'ESC (Société Européenne de Cardiologie). Ce document suggère l'utilisation d'un arbre décisionnel pour réaliser le screening des sportifs (http://www.olympic.org/documents/reports/en/en_report_886.PDF).

Le dépistage passe d'abord par la réalisation d'un questionnaire et d'un examen clinique complet. Le questionnaire comprend de nombreuses données anamnestiques et personnelles (familiales). Cette première étape afficherait toutefois une sensibilité basse de ± 0.44 et spécificité de valeur intermédiaire de ± 0.76 . Lorsque l'examineur le juge nécessaire, il peut proposer de pousser les investigations plus loin, comme la réalisation d'un ECG (après le début de la puberté). L'ECG est recommandé d'emblée par l'ESC, mais réfuté aux USA. Les arguments généralement avancés pour ne pas 'screener' tous les athlètes avec un ECG sont e.a. le fait que certaines affections létales n'ont aucune traduction électrocardiographique (implantation anormale des coronaires), que l'aspect ECG peut varier dans le temps, que certains ECG du jeunes peuvent mimer les anomalies génétiques, et enfin que la valeur du test dépend de la compétence de celui qui lit le tracé. De plus ne négligeons pas le coût financier, qui à l'échelle individuelle est raisonnable mais devient prohibitif s'il est appliqué à la masse des gens qui pratiquent du sport. En ce qui concerne la sensibilité et la spécificité de ce test, on peut les estimer raisonnablement aux environs de 75% et 95% (dépendant du type de pathologie recherchée). Certaines affections sont particulièrement 'diagnosticables' lors de la réalisation d'un ECG : le Wolf-Parkinson-White, la CMPH, le long QT, le syndrome de Brugada, etc.

EN CONCLUSION

La mort subite cardiaque du sportif, et particulièrement du jeune (<35 ans) reste exceptionnelle mais émotionnellement dramatique, particulièrement lorsqu'elle est médiatisée. Les sujets de plus de 35 ans sont les plus à risque, particulièrement les hommes qui cumulent un ou plusieurs facteurs de risque. Il est incertain et dangereux d'affirmer que le dépistage systématique des sportifs permet d'identifier tous les sujets à risque. Autoriser un athlète à poursuivre sa carrière passe toutefois par des prérequis : une bonne anamnèse, un examen clinique complet, des investigations complémentaires si jugés nécessaires (ECG, Holter, test d'effort, échographie cardiaque, IRM, cathétérisme, étude électropysiologique). Il faut toutefois garder à l'esprit qu'aucun test n'est ni totalement spécifique ou sensible, et donc que le risque de faux positifs (éloigner du sport un individu normal) et faux négatifs (potentiellement une prochaine victime) restent bien présents.

RÉFÉRENCES

1. http://articles.latimes.com/print/1990-03-06/sports/sp-2118_1_hank-gathers
2. <http://www.nytimes.com/1990/03/16/sports/no-trace-of-heart-medication-in-gathers-autopsy-indicates.html>
3. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and Other Cardiomyopathies, Mitral Valve Prolapse, Myocarditis, and Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8):1340-5.
4. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1268-75.
5. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark - Implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm* 2010; 7:1365-71.
6. Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrocardiol* 2002; 13:709-23.
7. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158-63.
8. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002; 288:3008-13.
9. Escobedo LG, Zack MM. Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 1996; 93:2033-6.
10. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden cardiac death in the young: a strategy for prevention by targeted evaluation. *Cardiology* 2006; 105:196-206.
11. Molander N. Sudden natural death in later childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 1982; 57:572-6.
12. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:118B-21B.
13. Neuspiel DR, Kuller LH. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *JAMA* 1985; 254:1321-5.
14. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1881-4.
15. van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, et al. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:641-7.
16. Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening programme. *JAMA* 2006; 296:1593-601.
17. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, et al. Sports-related sudden cardiac death in a competitive and a noncompetitive athlete population aged 12 to 49 years: data from an unselected nationwide study in Denmark. *Heart Rhythm* 2014; (10):1673-81.
18. Solberg EE, Gjertsen F, Haugstad E, Kolsrud L. Sudden death in sports among young adults in Norway. *J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:337-41.
19. Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective. *Br J Sports Med* 2009; 43:644-8.
20. Burke AP, Farb A, Virmani R, et al. Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults. *Am Heart J* 1991; 121:568-75.
21. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden cardiac death in the young: a strategy for prevention by targeted evaluation. *Cardiology* 2006; 105:196-206.
22. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Profile and frequency of sudden death in 1463 young competitive athletes: from a 25 year U.S. national registry: 1980-2005. *Circulation* 2006; 114:830.
23. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; 349:1064-75.

Correspondance

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Responsable de l'Unité de Rythmologie
Pathologie cardiovasculaire
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Tel : 02.764.2888
christophe.scavee@uclouvain.be

LA MÉDECINE DU SPORT, POUR QUI, POUR QUOI ?

H. Nielens

Sports medicine: for whom and for what?

Although most sports physicians are primarily concerned with diagnosing and treating sports injuries of the locomotor system, sports-induced medical conditions may develop in numerous other systems, especially in competitive athletes. Hence, sports physicians are likely to become involved in several different aspects of sports medicine. Within sports medicine, «exercise medicine» is a rapidly developing domain that addresses major public health concerns related to physical inactivity.

KEY WORDS

Sports medicine, sports injuries, exercise medicine

La médecine du sport ne se limite pas à au diagnostic et la prise en charge des lésions traumatiques de l'appareil locomoteur. Lorsque la pratique du sport est intense, celle-ci peut entraîner des dysfonctionnements et affections de nombreux systèmes : cardiovasculaire, digestif, hématologique... De même, le champ d'action du médecin du sport ne se limite pas au suivi de sportifs de haut niveau nécessitant des compétences de disciplines très différentes. Un secteur en plein essor est celui de la « médecine de l'exercice » qui consiste à proposer à certains patients un programme individualisé et progressif d'activités physiques comme agent thérapeutique.

La médecine du sport est une spécialité aux nombreuses facettes pouvant s'adresser à des sportifs de tous les niveaux aux problèmes et attentes très variés. Certes le sportif de compétition aura régulièrement recours à la médecine du sport en rapport avec sa charge d'entraînement élevée et les accidents sportifs dont il peut être victime. Le médecin du sport peut aussi occuper une place importante auprès des sportifs récréatifs qui peuvent aussi largement bénéficier des compétences variées des médecins du sport qui seront brièvement décrites ci-dessous. En effet, certaines lésions des sportifs novices ou débutants trouvent leur origine dans des erreurs au niveau du matériel utilisé ou de la programmation de l'entraînement. Outre une prise en charge thérapeutique spécifique, les recommandations du médecin du sport s'avéreront donc particulièrement utiles au plan de la prévention. Enfin, le médecin du sport peut être un partenaire important pour la personne sédentaire qui souhaite reprendre des activités physiques et sportives. Il pourra en effet estimer si un bilan médical est nécessaire et, lorsque cela s'avère nécessaire, l'accompagner médicalement lors de cette reprise. Un tel accompagnement peut constituer un facteur motivationnel important, gage de succès lors du retour vers une vie plus active. Nous verrons également ci-dessous que cette forme de médecine du sport dénommée parfois « médecine de l'exercice » est un nouveau secteur de la spécialité en plein essor.

La traumatologie du sport est le secteur le plus connu de la médecine du sport. En effet, l'essentiel du travail de la plupart des médecins du sport est dédié au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique des accidents et lésions de surcharge des sportifs. Dans le cadre du traitement de ces lésions, la rééducation occupe une place privilégiée. Le médecin du sport et le kinésithérapeute collaborent donc étroitement afin de permettre aux sportifs blessés de reprendre le plus vite possible leurs entraînements et compétitions. La plupart des lésions des sportifs, et en particulier les lésions de surcharge, sont non chirurgicales. Le duo médecin-kinésithérapeute du sport est donc incontournable en médecine du sport. Certaines lésions plus graves que l'on retrouve dans des activités sportives plus traumatisantes (sports de « contact-collisions » comme de nombreux sports collectifs ou de combat, le ski alpin...) nécessitent cependant une intervention chirurgicale très spécifique. Ces lésions doivent donc être diagnostiquées sans tarder afin que le sportif puisse bénéficier d'une prise en charge

adéquate sans perte de temps et sans risquer d'aggraver les lésions initiales en poursuivant sa pratique sportive avec, par exemple, une instabilité ligamentaire méconnue ou non correctement traitée.

La prise en charge des lésions de l'appareil locomoteur du sportif nécessite de bonnes connaissances en traumatologie générale. Une prise en charge de qualité nécessite cependant aussi des connaissances spécifiques car chaque activité sportive se caractérise par ses lésions spécifiques et car certaines lésions ne se retrouvent pratiquement que chez les sportifs. C'est par exemple le cas de lésions de surcharge comme le « syndrome de l'essuie-glace » ou encore certaines fractures de fatigue des coureurs à pied...

En traumatologie du sport, un élément important à considérer dans l'étiopathogénie des lésions des sportifs est le fait que le matériel (raquette, chaussures, skis...) peut contribuer au développement de la lésion, voire en être la cause directe. Ainsi, une chaussure inadaptée ou usée peut être à l'origine d'une tendinopathie d'Achille ou d'autres lésions de surcharge. Un autre exemple : l'apparition des nouveaux skis davantage cintrés (« carvés ») qui contribuent parfois à la survenue d'une entorse du genou... Le terme « technopathie » désigne cette situation où le matériel utilisé par le sportif a participé à l'apparition de la lésion. Un médecin du sport doit donc élargir son évaluation diagnostique en considérant le matériel utilisé. Dans la même optique, une mauvaise technique gestuelle peut également induire des contraintes mécaniques trop importantes et donc une lésion de surcharge. C'est le cas du joueur de tennis récréatif dont la technique de revers est imparfaite et qui développera une tendinopathie des muscles épicondyliens. Dans ce cas, outre le repos et la rééducation traditionnellement prescrits, le traitement pourra également inclure quelques cours de tennis lors de la reprise sportive...

L'une des questions délicates auxquelles est systématiquement confronté le médecin du sport est celle du moment de la reprise sportive. À partir de quand un coureur à pied ayant présenté une fracture de fatigue, une tendinopathie d'Achille, un joueur de tennis ayant été victime d'un accident musculaire du muscle jumeau interne du mollet... peuvent-ils reprendre l'entraînement, la compétition ? Le médecin du sport doit bien sûr veiller à respecter la biologie de la cicatrisation des différents tissus. Cependant, après l'arrêt de la pratique d'une activité spécifique, la reprise doit toujours se faire de façon progressive et planifiée. Cette phase de reprise progressive est souvent dénommée « réathlétisation ». Elle correspond au moment où le traitement traditionnel en cabinet de kinésithérapie se termine, où le sportif va progressivement remonter sur le terrain sans pouvoir cependant participer d'emblée à des compétitions ni pratiquer tous les gestes propres à son sport. Le moment où le sportif pourra reprendre la compétition doit être soigneusement choisi en concertation étroite entre le kinésithérapeute et le médecin du sport. S'il existe certains « guidelines » pour les lésions les plus fréquentes, cette décision demeure toujours difficile. Il est en

effet traditionnel de devoir contenir les ardeurs des sportifs impatientes de reprendre au plus vite leur activité.

La médecine du sport ne se limite pas à la traumatologie du sport, particulièrement chez le sportif de haut niveau chez qui une pratique intense peut avoir un impact important, parfois positif, parfois négatif, sur de nombreux systèmes. Un exemple généralement positif parmi les plus étudiés est celui du « cœur du sportif ». Il s'agit d'une adaptation de la pompe cardiaque se traduisant par une amélioration parfois très significative de sa performance chez le sportif d'endurance.

Mais il n'y a pas que des effets positifs aux grandes doses de sport... Ainsi, lors de la pratique très intense de la course à pied de longue distance, les micro-traumatismes peuvent à la longue entraîner des pertes sanguines significatives au niveau des voies urinaires et digestives. Lorsque, chez la femme, ces pertes sanguines se combinent aux pertes des menstruations, le risque existe de développer une anémie ferriprive entraînant une baisse de performance. Ce phénomène doit être recherché et ne doit pas être confondu avec la pseudo-anémie par hémodilution qui est une adaptation physiologique normale à la pratique intense du sport d'endurance.

Il existe de nombreux autres exemples d'effets négatifs de l'excès de sport. Chez l'adolescente ou la jeune femme, une pratique excessive de certains sports (course à pied, danse, gymnastique...) peut entraîner une dépression de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant la « triade de l'athlète féminine » se caractérisant par l'association de troubles du comportement alimentaire (anorexie), aménorrhée et ostéopénie (ostéoporose).

Le système vasculaire périphérique aussi peut être le siège de véritables lésions de surcharge. C'est le cas de l'endofibrose des artères iliaque externes des coureurs cyclistes professionnels entraînant une claudication des cuisses lors d'effort intenses.

Enfin, les effets négatifs peuvent être de nature psychologique : « burn out » sportif, addiction au sport parfois dénommée outre-Atlantique « sportoholism »...

Au travers de ces quelques exemples relevant tantôt de la médecine interne, tantôt de la chirurgie vasculaire voire de la psychiatrie, on voit que la médecine du sport est loin de se limiter aux affections de l'appareil locomoteur.

Certaines pratiques sportives dans des environnements à risques particuliers requièrent des compétences très spécifiques de la part des médecins qui encadrent ces sportifs. Il s'agit de sports comme la plongée sous-marine, l'alpinisme, l'aéronautisme... Il existe donc des formations spécifiques reprenant de façon plus approfondie les connaissances en matière de physiologie hyperbare, hypobare que doivent maîtriser les médecins qui suivront ces sportifs. Ces formations intègrent également le diagnostic et la prise en charge des affections spécifiques à ces disciplines.

Le médecin du sport peut aussi s'investir dans le suivi longitudinal de sportifs de compétition, ce qui implique qu'il possède ou ait accès à des compétences aussi diverses que la traumatologie, la physiologie de l'exercice, la nutrition... Pour les sportifs de haut niveau, il assume parfois le rôle de coordonnateur de l'équipe de spécialistes impliqués dans l'accompagnement de l'athlète de haut niveau : chirurgien orthopédiste, kinésithérapeute, podologue, diététicien, psychologue du sport... Il devra en outre connaître les règlements très stricts et régulièrement mis à jour concernant la lutte contre le dopage.

Le médecin du sport peut être impliqué dans la couverture médicale d'événements sportifs de diverses façons. Il peut être sollicité par une organisation, une fédération sportive pour la couverture d'une compétition. Il peut aussi être amené à accompagner une équipe ou un sportif individuel à une grande compétition sportive ou un stage préparatoire. Ce type de mission nécessite des compétences spécifiques et une préparation anticipant tous les problèmes pouvant être rencontrés dans ce type de situations. En fonction du (des) sport(s) concerné(s), du nombre

de sportifs impliqué, des conditions météorologiques et de l'endroit où a lieu l'événement, les problématiques que devra gérer le médecin du sport seront très diverses. Dans certains cas plus exceptionnels, l'assistance médicale se fera obligatoirement à distance (course transatlantique à la voile par exemple...).

Enfin, un secteur en plein essor vers lequel s'orientent certains médecins du sport et de réadaptation consiste à accompagner des patients non sportifs présentant diverses affections (surcharge pondérale, diabète, hypertension artérielle, dépression, anxiété...) en leur proposant de l'activité physique et sportive comme agent thérapeutique. On parle dans ce cas de « médecine de l'exercice ». En effet, la pratique d'activités physiques de façon progressive et selon un programme adapté à chaque cas, peut avoir un impact positif majeur sur bon nombre de ces affections dont la prévalence est sans cesse croissante et qui constituent un enjeu majeur en termes de santé publique dans nos pays industrialisés.

RÉFÉRENCES

1. Brukner P, Kahn K. *Clinical Sports Medicine*. Mc Graw-Hill Education édition, Australia, 2011, 4^e édition.
2. Chanussot J.-C., Danowski R.-G. *Traumatologie du sport*. Editions Masson, France, 2012.
3. Chanussot J.-C., Danowski R.-G. *Rééducation en traumatologie du sport : Tome 1 & 2*. Editions Elsevier Masson, Paris, France, 2005.
4. Textbook of Sports Medicine: Basic Science and Clinical Aspects of Sports Injury and Physical Activity. Kjaer M., Kroksgaard M., Magnusson P., Engesbretsen L., Roos H., Takala T., Woo S.L.-Y. editors. Blackwell Science, 2008.
5. Rochcongar P, Rivière D, Monod H, Amoretti R, Rodineau J. *Médecine du sport pour le praticien*. Editions Elsevier Masson, Paris, France, 2013.
6. Référence internet : Exercise is Medicine : <http://www.exerciseismedicine.org>
7. Frontera RF, Stanley AH, Micheli LJ, Silver JK. *Clinical Sports Medicine: Medical Management and Rehabilitation*. Editions Saunders Elsevier USA, 2007.

Correspondance

Pr. HENRI NIELENS

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Médecine physique et réadaptation
Médecine du sport
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
henri.nielens@uclouvain.be

Recommandé
ESC²

Prix applicables
depuis le 01/01/2014:
5 mg, 56 cp.: € 54,33
7,5 mg, 56 cp.: € 54,33



Procoralan®

dans l'insuffisance cardiaque chronique:

Réduit les hospitalisations^{1,2,3,5} - Améliore la survie^{1,3} - Améliore les symptômes^{1,2,3,4,6}

1 PRISE
LE MATIN
+
1 PRISE
LE SOIR

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MEDICAMENT: Procoralan 5 mg – Procoralan 7.5 mg** comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Procoralan 5 mg:** Un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire: lactose monohydraté 63,91 mg. **Procoralan 7.5 mg:** Un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,085 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire: lactose monohydraté 61,215 mg. Pour la liste complète des excipients, voir le Résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE: Procoralan 5 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de séabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "HR" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **Procoralan 7.5 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7.5" sur une face et "HR" sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES: Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée: - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants, - ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêta-bloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** Avant d'initier un traitement par ivabradine ou d'augmenter la dose, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG. La posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine deux fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. Après trois à quatre semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2,5 ou 5 mg deux fois par jour, sans dépasser la dose de 7,5 mg deux fois par jour. Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement. En cas d'amélioration limitée des symptômes et de baisse non cliniquement significative de la fréquence cardiaque de repos après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit également être envisagé. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Après diminution de la posologie, la fréquence cardiaque doit être surveillée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent malgré la diminution de la dose. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Population particulière: Sujets âgés:** Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire. **Patients atteints d'insuffisance rénale:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min. Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population. **Patients atteints d'insuffisance hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas été établies dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les enfants de moins de 18 ans. Les données disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 du RCP, cependant aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Mode d'administration:** Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, une le matin et une le soir au cours des repas. **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement - Choc cardiogénique - Infarctus aigu du myocarde - Hypotension sévère (<90/50 mmHg) - Insuffisance hépatique sévère - Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») - Bloc sino-auriculaire - Insuffisance cardiaque instable ou aigue - Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) - Angor instable - Bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré (BAV III) - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétrahydrocycine), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone - Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP 3A4 ayant des effets bradycardisants - Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI: Mises en gardes spéciales:** Dans son indication dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est uniquement un traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice démontré sur les événements cardiovasculaires. Des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérés: - avant d'initier un traitement - lorsqu'un changement de posologie est envisagé. **Arrythmies cardiaques:** L'ivabradine n'est pas recommandée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients traités par l'ivabradine. En

cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice/risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré. Les patients insuffisants cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire doivent être surveillés attentivement. **Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème degré:** L'ivabradine est déconseillée. **Bradycardie:** L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 bpm avant le début du traitement. Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Association avec les inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque (par ex. vérapamil et diltiazem):** L'utilisation est contre-indiquée. **Chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution. **Accident vasculaire cérébral (AVC):** l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC. **Fonction visuelle:** L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinopathie pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi: Patients hypotendus:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. **Fibrillations auriculaires – Arythmies cardiaques:** une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine. **Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT:** l'utilisation de l'ivabradine doit être évitée. **Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur:** la pression artérielle doit être surveillée. **Excipients:** Les comprimés contiennent du lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS: Associations contre-indiquées:** inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem). **Associations déconseillées:** Jus de pamplemousse, Médicaments allongeant l'intervalle QT. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémiques (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** L'apparition possible de phénomènes lumineux transitoires doit être prise en compte. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 45.000 patients. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament. **Effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à <1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000 à <1/100); rare (≥ 1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Eosinophilie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Peu fréquent: Hyperuricémie. **Affections du système nerveux:** Fréquent: Céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement - Sensations vertigineuses, pouvant être liées à la bradycardie. Peu fréquent: Syncope, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections oculaires:** Très fréquent: Phénomènes lumineux (phosphènes). Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: - Diplopie - Troubles de la vision. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertiges. **Affections cardiaques:** Fréquent: - Bradycardie - Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré (BAV I - allongement de l'intervalle PQ à l'ECG) - Extrasystoles ventriculaires. Fibrillation auriculaire. Peu fréquent: - Maladie du sinus. **Affections vasculaires:** Fréquent: Pression artérielle non contrôlée. Peu fréquent: Hypotension, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Dyspnée. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: Nausées - Constipation - Diarrhée - Douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: - Angio œdème - Rash. Rare: - Erythème - Prurit - Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Crampes musculaires. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Peu fréquent: - Asthénie, pouvant être liée à une bradycardie - Fatigue, pouvant être liée à une bradycardie. Rare: - Malaise, pouvant être lié à une bradycardie. **Investigations:** Peu fréquent: - Elevation de la créatinémie - Allongement de l'intervalle QT à l'ECG. * Evénement issu de notification spontanée: fréquence calculée à partir des données des études cliniques. **Description de certains effets indésirables:** Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5% des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent être décrits comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées, ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement, après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement ou après le traitement, une majorité (77,5%) disparaît pendant le traitement. Moins de 1% des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes. Une bradycardie a été rapportée par 3,3% des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. 0,5% des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm. Au cours de l'étude SIGNIFY, une fibrillation auriculaire a été observée chez 5,3% des patients traités par ivabradine versus 3,8% des patients dans le groupe placebo. Dans une analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins trois mois et incluant plus de 40.000 patients, une incidence de 4,86% a été observée pour la survenue de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine comparativement à une incidence de 4,08% chez les sujets des groupes contrôle (HR 1,26 95% CI [1.15-1.39]). **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **SURDOSAGE. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES:** L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I₁ qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. **PRESENTATION:** Blisters aluminium/PVC dans des boîtes en carton. Taille de conditionnement: Boîte-calendrier contenant 56 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes cedex - France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Procoralan 5 mg:** EU/1/05/316/001-007 **Procoralan 7.5 mg:** EU/1/05/316/008-014. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 03/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament http://www.ema.europa.eu. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION:** Médicament soumis à prescription médicale. * Pour une information complète, se référer au RCP.

BF 16 PF 02 SB PF 03 - Date d'approbation de l'information médicale: 02/04/2015



QUAND LE SPORT EST PRESCRIT APRÈS UN PROBLÈME CARDIAQUE. LA RÉADAPTATION CARDIAQUE

D. Vancraeynest

When sports activities are prescribed in the aftermath of a cardiac event. Cardiac rehabilitation

The beneficial effects of physical activity on the cardiovascular system have been well demonstrated, and the physiological changes induced by regular exercise have been shown to improve quality of life in coronary or heart failure patients. In addition, cardiac rehabilitation has been proven to be associated with decreased overall mortality in the two patient populations. Every therapist should therefore actively promote the participation in a cardiac rehabilitation program for those patients likely to benefit from such a program.

What does this article bring up for us?

This article outlines the beneficial effects of cardiac rehabilitation in patients with either coronary disease or heart failure.

KEY WORDS

Cardiac rehabilitation, coronary artery disease, heart failure

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur le système cardiovasculaire sont démontrés. Les changements physiologiques induits par une activité sportive régulière participent à une meilleure qualité de vie du patient coronarien ou insuffisant cardiaque. Un programme de revalidation cardiaque bien conduit s'accompagne également d'une diminution de la mortalité globale dans ces deux populations de patients. Il appartient à chaque thérapeute d'en faire la promotion auprès des patients qui devraient en bénéficier.

INTRODUCTION

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur le système cardiovasculaire sont démontrés. Si les efforts de très courte durée (quelques secondes à quelques minutes) vont s'accompagner d'une réponse immédiate du système nerveux autonome (augmentation du tonus sympathique), d'une augmentation du débit cardiaque, de la fréquence respiratoire et de l'amplitude des mouvements respiratoires, les exercices de durée moyenne (quelques minutes à plusieurs heures) vont, eux, s'accompagner d'une réaction de résistance avec notamment une réponse hormonale (catécholamines, cortisol, activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et sécrétion d'hormone antidiurétique) qui va accentuer la réponse du système nerveux autonome. Lorsque les exercices sont de plus longue durée et répétés, on assiste à une véritable « activation génétique » responsable de changements cellulaires favorisant la force et l'endurance. À terme, la densité capillaire des muscles augmentent favorisant l'extraction d'O₂, le volume éjecté par le ventricule gauche augmente, la fréquence cardiaque diminue (par activation chronique du système parasympathique), ce qui améliore l'efficacité cardiaque : un moindre coût énergétique est dépensé pour assurer un même débit cardiaque. Enfin, le volume plasmatique augmentant, la capacité de transport d'O₂ est certes diminuée mais la viscosité diminue ce qui favorise le travail cardiaque (un sang plus fin est plus facile à pomper !). Au niveau vasculaire, les activités physiques entraînent des forces de cisaillement au niveau de l'endothélium vasculaire permettant la libération de NO et donc une vasodilatation notamment au niveau coronaire. Tous ces changements sont appréciables pour les patients cardiaques et peuvent concourir à améliorer leur capacité physique (leur qualité de vie) et leur survie.

LE SPORT ET LA MALADIE CORONAIRE

Dans les pays occidentaux, les décès attribuables aux maladies cardiovasculaires diminuent depuis trois décennies (1). On estime que cette diminution est due pour une bonne part (environ 50%) à la meilleure prise en charge et à la modification des facteurs de risque cardiovasculaire (2). Dans ce contexte, la promotion des activités physiques prend tout son sens. Depuis longtemps déjà, des études observationnelles ont démontré l'effet protecteur de l'activité physique

et de la capacité physique contre les maladies cardiovasculaires. Les travailleurs sédentaires impliqués dans une activité sportive régulière ont 50% d'événements coronariens en moins que leurs collègues inactifs. Les études observationnelles ont montré également un effet « dose-réponse » de l'exercice physique et qu'il n'y avait pas d'âge limite pour s'impliquer dans une activité sportive.

Les effets bénéfiques attendus de l'activité physique dans la population de patients coronariens sont multiples : réduction du poids et de la masse grasseuse, réduction de l'hypertension artérielle, de la fréquence cardiaque, amélioration de l'équilibre glycémique, du profil lipidique, de la fonction endothéliale, diminution de l'agrégation plaquettaire et de l'inflammation systémique. Le seul potentiel effet néfaste de l'exercice dans cette population spécifique est une augmentation de la libération de catécholamines, de la fréquence cardiaque et des besoins myocardique en O₂ pouvant induire une crise d'angor, un infarctus, voire une mort subite. Un screening médical est donc toujours conseillé avant d'entreprendre un programme de réentraînement à l'effort.

La réadaptation cardiaque est un processus à long terme par lequel les patients cardiaques sont encouragés et supportés par des professionnels issus d'une équipe multidisciplinaire (composée d'assistants sociaux, diététiciennes, kinésithérapeutes, psychologues et médecins) pour atteindre un niveau de santé physique et psycho-sociale optimale. Lorsqu'on est coronarien, survivant d'un infarctus, participer à un programme de réadaptation cardiaque, c'est participer à un traitement basé sur l'évidence. La prise en charge globale en réadaptation s'accompagne d'une réduction de la mortalité (3) de 20 à 25%, d'une réduction de l'incidence de ré-infarctus de 28%, d'une amélioration de 30-50% de la capacité physique et de la qualité de vie. Elle retarde l'apparition des symptômes d'angine de poitrine, elle favorise un retour plus rapide à la vie 'normale' et aide le patient à une meilleure compréhension de son état de santé favorisant des changements en profondeur de son style de vie. L'effet de la réadaptation est clairement dose-dépendant : plus longtemps on participe, plus longtemps on se protège (4). Les lignes de conduite internationales sur la prise en charge des patients coronariens sont donc sans équivoque. Elles conseillent la pratique d'activités physiques 'dynamiques' (type fitness cardiaque) d'intensité modérée (60 à 75% de la fréquence maximale atteinte lors de l'épreuve d'effort) à raison de 30-60 minutes, 5 à 7 fois par semaine et la pratique d'activités de type 'résistance' (renforcement musculaire) 2 fois par semaine (5). Les séances de réadaptation cardiaque se déroulent en phase successives : une phase intra-hospitalière (évaluer, rassurer, éduquer, identifier les facteurs de risque, commencer la mobilisation), une phase de récupération précoce post-hospitalière (augmenter progressivement le niveau d'activités physiques, l'endurance), une phase de consolidation dans un centre conventionné (30-50 minutes d'exercices à intensité modérée voire vigoureuse, 3 à 5 fois par semaine, favoriser l'autonomie du patient) et enfin une phase de

maintenance extrahospitalière sous la supervision « d'exercice leaders » (30 minutes, 5 à 6 fois par semaine).

Alors que les bénéfices de la réadaptation cardiaque sont clairement établis, on constate un taux bas de participation et un taux de « dropout » parfois important selon les centres. Les facteurs associés à une observance médiocre sont la classe sociale, des douleurs angineuses résiduelles, un tabagisme actif, des problèmes de transport, des impératifs familiaux ou professionnels, les horaires du centre, l'anxiété-dépression et le manque de confiance en soi (« je n'ai jamais fait de sport, je ne saurai jamais participer au programme »). De gros efforts de la part des thérapeutes restent à faire pour éduquer et faire comprendre à nos patients la nécessité impérieuse de participer à un programme de réadaptation cardiaque.

Le sport de haut niveau, de compétition avec un haut niveau de résistance ou de haute intensité aérobique doivent être découragés chez les patients coronariens (6).

LE SPORT ET L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La prévalence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge. La maladie s'accompagne d'hospitalisations fréquentes, d'un taux de mortalité qui peut atteindre 50% à cinq ans. La perte d'autonomie pour les activités de la vie courante est fréquente puisqu'avant tout, l'insuffisance cardiaque est responsable d'une « intolérance à l'effort » qui se marque par de la dyspnée ou/et de la fatigue. On retrouve plusieurs causes à cette intolérance à l'effort : des causes cardiaques mais pas seulement. La maladie entretient aussi la capacité ventilatoire, elle réduit la masse musculaire, elle diminue la capacité de vasodilatation liée au shear stress induite par l'exercice physique. Parce que la revalidation cardiaque peut potentiellement influencer positivement toutes une série de ces mécanismes physiopathologiques, elle s'est peu à peu imposée comme un traitement incontournable au cours des dernières décennies. La pratique d'exercices physiques réguliers fait désormais partie des recommandations de Class I dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (7).

Le ré-entraînement n'améliore pas la fonction systolique bien sûr mais améliore indiscutablement les paramètres de fonction diastolique. Il améliore la fonction endothéliale dans les muscles entraînés, augmente la capacité oxydative du muscle squelettique, diminue le tonus sympathique et donc la réponse chronotrope à l'effort et réduit la ventilation/minute (8). Le gain moyen en termes de capacité physique après 8 à 12 semaines de ré-entraînement est de l'ordre de 13 à 31%. Le patient sera ainsi capable rapidement de pratiquer des exercices à des charges maximales plus importantes ou à charge constante mais avec une fréquence cardiaque moins élevée : l'intensité de l'effort perçue diminue et le patient se sent moins symptomatique. Sa qualité de vie augmente, ses symptômes dépressifs diminuent (9). Une revalidation cardiaque bien

conduite diminue également la nécessité d'hospitaliser le patient insuffisant cardiaque. L'effet bénéfique sur la mortalité globale a également pu être démontré pour autant que l'observance et la persévérance du patient soient au rendez-vous (10).

CONCLUSIONS

La revalidation cardiaque et les activités physiques au sens large doivent être encouragées chez les patients coronariens ou insuffisants cardiaques. Une participation active à un programme de ré-entraînement améliore la qualité de vie, réduit le nombre d'hospitalisation et diminue la mortalité. C'est une thérapeutique basée sur l'évidence qui malheureusement souffre encore d'une sous-utilisation importante. Il appartient à chaque thérapeute d'en faire la promotion auprès des patients qui devraient en bénéficier.

RÉFÉRENCES

1. Go As, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2013 Update : a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127(1):e6-e245.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
3. Dunlay SM, Pack QR, Thomas RJ, *et al.* Participation in cardiac rehabilitation, readmissions, and death after acute myocardial infarction. *Am J Med* 2014;127(6):538-46.
4. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, *et al.* Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121(1): 63-70.
5. Smith SC jr, Benjamin EJ, Bonow RO, *et al.* AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124(22): 2458-73.
6. Thompson PD. Exercise prescription and proscriptio for patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112(15):2354-63.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
8. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:561-9.
9. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, *et al.* Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:540-7.
10. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, *et al.* Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1899-905.

Correspondance

Pr. DAVID VANCRAEYNST

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-luc
Institut Cardiovasculaire
Service de cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
david.vancraeynest@uclouvain.be

UNI DIAMICRON® 60mg



un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT: UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces: «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** La dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité d'UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé à un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à **demi-vie prolongée**, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières:** Sujets âgés: UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Patients insuffisants rénaux:** chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse); il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfonyles, aux sulfamidés; - diabète de type 1; - pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; - insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; - traitement par la miconazole; - traitement par le miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamidés hypoglycémiant, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resuscitage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez ces patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS:** - **risque d'hypoglycémie** - contre-indiqué: miconazole; **déconseillés:** phénylbutazone, alcool; **précaution d'emploi:** autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hyperglycémie - déconseillé:** danazol; **précaution d'emploi:** chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. Majoration de l'effet anticoagulant (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE:** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **FÉCONDITÉ:** **APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés. L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie: Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** - Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: - Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). - Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. - Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. - Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. - Effet de classe: comme pour les autres sulfonyles, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonyle ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS:** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be; Luxembourg, Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny-Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **SURDOSAGE:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES:** UNI DIAMICRON 60mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. **PRÉSENTATIONS:** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 05/2015. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 05/2015 * Pour une information complète se référer au RCP

LE CERTIFICAT D'APTITUDE AU SPORT CHEZ L'ENFANT

S. Moniotte

Child sport eligibility

Sudden death in the young is rare, and about 25% of the cases occur during exercise and sports. Most young people with sudden cardiac death exhibit underlying heart disease. Cardiovascular screening must include a focused personal and family history, with special emphasis made on exertional chest pain, syncope, or early sudden death within the family, in addition to examining blood pressure, murmurs, and Marfan's syndrome stigmata. If any abnormalities are found, additional studies are initiated in order to systematically exclude known causes of sudden death.

In addition to the careful clinical evaluation required prior to signing a sport eligibility/ disqualification document, it is the treating physician's responsibility to inform the patient and her/his family about the potential benefits and harms pertaining to cardiovascular preparticipation screening.

KEY WORDS

Sport, child, ergospirometry, a sport eligibility/disqualification document, sudden death

Les accidents cardiovasculaires lors d'activités sportives chez l'enfant et l'adolescent sont heureusement rares mais peuvent être à l'origine de morts subites et justifient donc la recherche systématique des facteurs de risque chez tout sujet désirant pratiquer un sport. Il n'existe malheureusement pas de consensus sur la question du screening pré-sportif et d'intenses controverses portent sur ce qu'il doit éventuellement comporter, notamment l'adjonction d'un électrocardiogramme ou d'une épreuve d'effort au bilan clinique classique.

Une évaluation comportant une bonne anamnèse et un examen cardiovasculaire soigneux est évidemment indispensable avant toute délivrance de certificat d'aptitude sportive chez l'enfant.

INTRODUCTION

L'activité physique est essentielle à l'adolescence et sa contribution à une croissance normale et à un développement harmonieux a été largement démontrée. Avant l'adolescence, un enfant limite spontanément son degré d'activité physique à moins qu'il ne soit influencé par les encouragements de ses parents ou d'un entraîneur durant une compétition sportive. Les accidents aigus entraînant la mort subite d'un enfant ou d'un adolescent lors de la pratique sportive frappent cependant l'opinion publique et inquiètent à juste titre parents et responsables des clubs sportifs. Une bonne connaissance des conséquences cardiaques et circulatoires de la pratique du sport chez l'enfant, des risques éventuels, et des moyens d'identifier les sujets à risque devraient permettre d'apaiser ces craintes ou de donner un conseil adéquat pour les enfants présentant des anomalies.

Le caractère dramatique et le sensationnalisme associés aux rares cas de décès d'athlètes jeunes suscite par ailleurs un intérêt croissant pour les problèmes cardiovasculaires de l'athlète. Les questions soulevées sont l'élucidation des causes de décès brutaux, la possibilité et la justification d'un screening cardiovasculaire à plus ou moins large échelle, et enfin l'établissement de critères d'interdiction de la compétition sportive.

EXAMEN CARDIOVASCULAIRE PRÉ-SPORTIF CHEZ L'ENFANT/ L'ADOLESCENT

Durant l'examen d'un enfant ou d'un adolescent avant la participation à une activité sportive, le médecin aura pour objectif d'exclure une cardiomyopathie hypertrophique, une anomalie congénitale ou acquise des artères coronaires, une sténose aortique, un prolapsus de la valve mitrale, des troubles du rythme récurrents et un syndrome de Marfan.

La plupart de ces conditions peuvent être non-détectables à l'examen physique. Une **anamnèse** soigneuse est dès lors recommandée. Le médecin sera particulièrement attentif à des signes d'appel tels que des douleurs thoraciques à l'effort, un essoufflement inhabituel, des palpitations et une syncope en plein effort ou juste à l'arrêt de celui-ci. Tous ces symptômes nécessitent d'ailleurs d'**orienter le patient vers un centre spécialisé**.

Les questions spécifiques porteront sur la présence ou non de troubles du rythme préalables, de maladie rhumatismale, de myocardite, de malformation congénitale cardiaque. Une anamnèse familiale soigneuse recherchera aussi des morts subites de sujets jeunes dans la famille (compte tenu du fait que la cardiomyopathie hypertrophique est familiale dans au moins 50% des cas, mais aussi de l'hérédité de l'athérosclérose coronarienne et des hyperlipidémies). La recherche de traits dysmorphiques ou d'une grande taille où l'envergure dépasse la taille doit suggérer une maladie de Marfan avec risque de rupture aortique.

L'examen clinique sera réalisé dans une pièce calme avec une table d'examen et certainement pas de façon hâtive dans un gymnase ou dans un vestiaire. L'évaluation sera complète et comportera: la palpation des pouls périphériques tant aux bras qu'aux jambes afin d'exclure une coarctation de l'aorte; la mesure de la tension artérielle au bras droit ainsi qu'aux membres inférieurs lorsque la palpation fémorale est douteuse ou qu'il existe une hypertension; et l'auscultation cardiaque au repos et éventuellement après un effort (quelques flexions par exemple). Au repos, l'auscultation sera minutieuse aux 4 foyers et dans le dos. Elle s'intéressera non seulement à la détection d'un souffle mais également à son irradiation, à l'existence d'un clic éjectionnel (hypertension pulmonaire) et au comportement du deuxième bruit durant le cycle respiratoire (normalement dédoublé en inspiration et unique en expiration).

Des **examens complémentaires** sont indispensables lorsqu'il existe une anomalie à l'examen clinique ou à l'anamnèse et sont recommandables pour les sujets qui se préparent à des activités sportives de haut niveau (>10-12h par semaine chez un enfant sain). Une évaluation complémentaire est indiquée pour tout patient ayant une histoire familiale de mort inexpliquée, de cardiomyopathie hypertrophique, d'athérosclérose coronarienne précoce, de troubles du rythme cardiaque graves ou de syndrome de Marfan. L'évaluation de ces enfants peut comprendre un électrocardiogramme, un enregistrement de 24 h de l'électrocardiogramme, une épreuve d'effort, une radiographie du thorax, une échocardiographie, une détermination des lipides sanguins et, dans certains cas, un cathétérisme cardiaque avec angiographie pour l'étude des artères coronaires. Les examens réalisés dépendent des conditions cliniques spécifiques. Une angio-IRM cardiaque est également l'examen le plus sensible pour le dépistage de la dysplasie arhythmogène du ventricule droit.

L'échocardiographie offre la possibilité d'identifier la plupart des malformations cardiovasculaires, y compris l'origine anormale des artères coronaires. Elle permet aussi de diagnostiquer l'existence d'une cardiomyopathie hypertrophique, incriminée comme la cause la plus fréquente de mort subite, mais son utilité comme test de screening semble limitée par un taux relativement élevé de faux positifs. Dans une étude datant de 2008 (19), sur une population de 600 athlètes, 18% des patients de race noire évalués présentaient une épaisseur de la paroi ventriculaire égale ou supérieure à 13 mm (valeur considérée comme la limite supérieure normale) et ne pouvaient pas être distingués sur base morphologique simple de sujets porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique modérée non obstructive.

La question de l'adjonction systématique d'un électrocardiogramme dans l'évaluation pré-sportive de l'enfant fait l'objet d'âpres débats. Certains s'en tiennent au dépistage clinique simple comportant une anamnèse et un examen clinique sans examens complémentaires. C'est notamment la position des sociétés scientifiques américaines qui proposaient en 1996 un dépistage en 12 points. **Les patients présentant une anomalie d'un de ces points seront idéalement référés au cardiopédiatre.**

Même si l'ECG présente une spécificité limitée, et, chez l'enfant, ne permet que rarement de détecter des lésions ischémiques, même à l'effort, plusieurs instances sportives et scientifiques (qui utilisent déjà un questionnaire anamnestique plus détaillé que le protocole américain) y ajoutent la réalisation d'un ECG systématique (Société Européenne de Cardiologie, Comité International Olympique, FIFA, ...). Les arguments avancés en faveur de la réalisation d'un ECG sont effectivement assez nombreux.

En pratique quotidienne, l'utilité de l'ECG réside principalement dans l'analyse d'une arythmie découverte à l'auscultation. En outre, la mise en évidence d'un intervalle QT allongé (QT corrigé pour la fréquence cardiaque > 450 msec) permet de suspecter l'existence d'un syndrome du QT long, une affection rare, souvent héréditaire, parfois associée à une surdité, entraînant des syncopes, voire des morts subites par fibrillation ventriculaire ou torsades de pointe.

Une épreuve d'effort maximale peut être fort utile pour l'analyse de troubles du rythme ou de malaises à l'effort. De façon pratique, on retiendra que les troubles du rythme ou les extrasystoles qui apparaissent ou augmentent à l'effort **nécessitent toujours des investigations complémentaires en milieu spécialisé**.

Les morts subites associées à la pratique d'une activité sportive frappent l'esprit de chacun et l'opinion publique. La prévention de ces accidents rares mais dramatiques passe par un programme de dépistage médical adéquat pour détecter les pathologies cardiovasculaires latentes à risque de mort subite, par l'apprentissage par les moniteurs d'activité sportive et les professeurs d'éducation physique des manœuvres élémentaires de réanimation cardiaque,

par la réalisation d'autopsies bien conduites dans les cas de mort subite pour permettre une meilleure compréhension de ces accidents et un conseil adéquat aux membres de la famille.

Qui doit faire l'objet d'un dépistage et à quel âge?

Compte tenu de l'incidence non négligeable de certaines des étiologies de mort subite du sujet jeune, la question d'un dépistage généralisé à l'ensemble de la population paraît pertinente mais se heurte actuellement à un problème d'organisation et de coût. Sachant que la pratique sportive augmente d'un facteur 2,8 le risque de mort subite par rapport aux sédentaires, il paraît légitime de proposer ce dépistage chez les jeunes sportifs dont le volume d'entraînement atteint 10-12 heures par semaine, en particulier si il s'agit de sports à risque. Un dépistage trop précoce pose le problème de faux négatifs pour les affections génétiques dont le phénotype ne se développe qu'au cours du temps. L'âge de 12 à 14 ans est le plus souvent retenu pour sa réalisation.

À quelle fréquence?

Suite au développement parfois tardif du phénotype de certaines affections génétiques (exemple: cardiomyopathie hypertrophique), la répétition du screening est suggérée tous les deux ans jusque l'âge de 20 ans puis tous les cinq ans jusque l'âge de 35 ans.

Que faire en cas de douleurs thoraciques chez l'enfant?

Beaucoup d'enfants sont référés aux cardiologues pédiatres pour une évaluation de *douleurs thoraciques*. Ces douleurs sont rarement d'origine cardiaque, même chez les enfants porteurs d'une malformation cardiaque. L'épreuve d'effort peut être utilisée à titre diagnostique et thérapeutique. Lorsqu'un enfant ayant présenté une douleur thoracique non spécifique réalise une épreuve d'effort et atteint une fréquence cardiaque maximale (soit > 80% de la fréquence cardiaque maximale pour l'âge (soit 220 battements/minute - âge en années)), sans présenter de dysrythmie, de problème ischémique ou de douleur thoracique, il est plus facile de convaincre le sujet et sa famille de l'absence de pathologie cardiaque significative et d'accepter l'absence de restriction aux activités physiques. Chez les enfants sains, ce type de douleurs ou d'oppression thoracique est fréquemment attribuable à des douleurs d'origine pariétale (chondro-costales) ou à de l'asthme d'effort, une pathologie fréquente et idéalement dépistée par l'ergospirométrie.

Que faire en cas de syncope chez l'enfant?

Une *syncope* est la perte brutale de conscience avec récupération complète au-delà de quelques minutes. Ce type d'incident est fréquent puisque 50 pourcents des jeunes adultes ont eu un jour un épisode syncopal ou une syncope. Néanmoins, **il ne doit jamais être banalisé**. Les syncopes vasovagales ou vasodépressives sont les plus

fréquentes, suivies par les syncopes dues à une malformation cardiovasculaire.

Des lésions telles qu'une obstruction à l'éjection du ventricule gauche peuvent être détectées à l'examen physique. Par contre, les troubles du rythme qui produisent des syncopes sont épisodiques et particulièrement difficiles à détecter. Elles peuvent passer inaperçues sur l'électrocardiogramme standard ou de 24 heures. Une épreuve d'effort maximale peut éventuellement aider au diagnostic en provoquant une dysrythmie ou un prodrome de l'épisode inaugural (vertiges, palpitations,...). L'épreuve d'effort maximale peut donc être considérée comme une méthode d'évaluation supplémentaire d'une syncope lorsque des méthodes plus simples n'apportent pas de réponse adéquate.

Quelle attitude chez les enfants à risque ou porteurs de cardiopathie congénitale?

Dans le cas des enfants et jeunes adultes qui présentent des facteurs de risque connus, une cardiopathie congénitale, ou qui ont bénéficié de la correction d'une cardiopathie, quelques règles simples permettent d'orienter l'autorisation de la pratique sportive.

Les patients chez qui une correction complète ne laisse pas persister d'anomalie hémodynamique ou électrique ne sont pas exposés à un risque accru de mort subite. En revanche, et à titre d'exemple, un gradient de sténose supérieur à 50mmHg sur la voie d'éjection aortique ou pulmonaire, une coarctation de l'aorte, une dilatation ventriculaire droite consécutive à une fuite valvulaire pulmonaire après correction de tétralogie de Fallot, l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire entraînent un risque accru de mort subite. Des recommandations européennes récentes spécifiques à cette population de patients porteurs de cardiopathie congénitale peuvent être consultées, mais il est raisonnable de **référer ces malades à un cardiopédiatre**.

Le risque réel encouru par les patients atteints de maladie cardiovasculaire pratiquant un sport de compétition reste difficile à évaluer, et il n'existe pas de critères standardisés contre-indiquant la pratique sportive. Ce flou est d'ailleurs utilisé par certains parents pour réclamer un screening pré-sportif à outrance et - à l'inverse - est utilisé par certains athlètes et leurs entraîneurs pour justifier une participation à la compétition.

A l'exclusion de quelques rares catégories de patients, la recommandation d'empêcher tout exercice est généralement basée sur des associations cliniques plus que sur un bénéfice prouvé. Par exemple, en cas de cardiomyopathie hypertrophique, suite à l'observation de mort subite durant l'exercice intense, la pratique sportive, même modérée, est déconseillée. Toutefois, il n'est pas démontré que cette précaution diminue le risque de mort subite. Elle pourrait au contraire avoir des effets délétères. En effet, le manque d'exercice quotidien résulte parfois en une diminution des aptitudes individuelles à un point tel que les activités de

la vie de tous les jours deviennent difficiles. L'exercice physique régulier de l'enfant contribue au contrôle du poids corporel et de la tension artérielle, à l'augmentation du cholestérol HDL, à la réduction du risque de diabète et de certains types de cancers. Enfin, recommander l'abstinence de tout exercice a aussi des effets négatifs sur l'anxiété des familles, l'estime de soi du malade, l'isolement social, une série de problèmes encore exacerbés par l'adolescence.

Bien qu'une évaluation spécifique des risques et des bénéfices de l'exercice dans ces catégories de maladies ne soit pas rapportée, les données disponibles suggèrent qu'un programme d'exercices aérobiques planifié avec précaution et à une intensité appropriée pourraient être bénéfiques à tous les patients. Plus généralement, prodiguer des conseils fermes amenant à une pratique plus raisonnable d'activité physique et d'exercices est clairement souhaitable et l'abstention absolue de toute activité physique est rarement justifiable.

CONCLUSIONS

Les accidents cardiovasculaires lors d'activités sportives ne sont pas fréquents, mais sont d'autant plus dramatiques qu'ils frappent des enfants ou de jeunes adultes, ce qui justifie la réalisation d'un bilan de dépistage chez les sujets à risque. Dans un certain nombre de cas, une consultation dirigée et méticuleuse comportant une bonne anamnèse et un examen cardiovasculaire, permettra de reconnaître une éventuelle anomalie et orientera vers d'éventuels examens complémentaires. Dans la plupart des cas, l'électrocardiogramme et l'échocardiographie suffiront à préciser le risque d'un patient sain, ou à clarifier le diagnostic d'un enfant ayant présenté un symptôme inquiétant. Le médecin de famille est le plus indiqué pour cet examen pré-sportif: il connaît déjà l'anamnèse familiale et personnelle du patient, et dispose d'un cadre optimal et rassurant pour réaliser l'examen médical. Une évaluation en milieu spécialisé et une épreuve d'effort seront utiles pour évaluer les performances cardiovasculaires à l'effort et pour l'évaluation de certaines anomalies révélées à l'anamnèse ou par l'examen clinique.

Enfin, un certificat d'aptitude au sport ne pourra être donné au patient qu'après son évaluation rigoureuse, et engage la responsabilité du médecin qui le signe.

RÉFÉRENCES

1. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 1993; 329:55-57.
2. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adults? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1959 – 63.
3. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, *et al.* Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318:129-133.
4. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, *et al.* Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980; 62:218-229.
5. Angelini P. Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. *Circulation* 2007; 115(10): 1296-305.
6. Angelini P, Vidovich MI, Lawless CE, Elayda MA, Lopez JA, Wolf D, Willerson JT. Preventing sudden cardiac death in athletes: in search of evidence-based, cost-effective screening. *Tex Heart Inst J* 2013; 40(2):148-55.
7. Hirth A, Reybrouck T, Bjarnason-Wehrens B, Lorenz W, Hoffmann A. Recommendations for participation in competitive and leisure sports in patients with congenital heart disease: a consensus document. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(3): 293-9.
8. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, *et al.* Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(5):1034-65.
9. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, *et al.*; for The American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2007; 115(12):1643-455.
10. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, *et al.* Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death : proposal for a common European protocol. *Eur Heart J* 2005; 26:516-524.
11. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, *et al.* Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. *Br J Sports Med* 2013; 47(3):122-4.
12. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, *et al.*; Section of Sports Cardiology, European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31(2):243-59.
13. Wheeler MT, Heidenreich PA, Froelicher VF, Hlatky MA, Ashley EA. Cost-effectiveness of preparticipation screening for prevention of sudden cardiac death in young athletes. *Ann Intern Med* 2010; 152:276-286.
14. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, *et al.* Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29(1):185-209.
15. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8):1364-7.

Correspondance

Pr. S. MONIOTTE

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie pédiatrique
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles.
Tél: 02 764 13 81 - Fax: 0 2 764 89 11
stephane.moniotte@uclouvain.be

Recommandations de l'American Heart Association pour le screening cardiovasculaire des jeunes athlètes sur base de 12 critères cliniques (Maron *et al.*, *Circulation* 2007; référence 9).

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

- Précordialgies à l'effort / palpitations d'effort
- Syncope / malaise pré-syncopal inexpliqué
- Dyspnée ou fatigue excessive à l'effort
- Souffle cardiaque connu
- Hypertension artérielle systémique

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

- Décès prématuré (mort subite ou inexpliquée, ou décès d'origine cardiaque < 50 ans chez un membre de la famille)
- Maladie cardiaque invalidante chez un membre de la famille de < 50 ans
- Diagnostic dans la famille d'une des maladies suivantes: cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, syndrome de QT long ou autre canalopathie, syndrome de Marfan, arythmies significatives

EXAMEN CLINIQUE

- Souffle cardiaque
- Pouls fémoraux
- Signes suggestifs de maladie de Marfan
- Tension artérielle au bras droit en position assise

Interprétation de l'ECG selon les critères dits "de Seattle" (Drezner *et al.*, Br J Sports Med 2013; référence 11)

Observations ECG normales chez l'athlète
Bradycardie sinusale > 30bpm
Arythmie sinusale
Rythme atrial ectopique
Rythme d'échappement jonctionnel
BAV du 1° degré (PR > 200msec)
BAV du 2° degré de type Mobitz I (Wenckebach)
BBD incomplet
Critère isolé de voltage en faveur d'une HVG (sauf si n'importe quel autre signe associé qu'un hypervoltage, tel que HAG, déviation axiale gauche, sous-décalage du segment ST, inversion des ondes T ou onde Q de nécrose).
Repolarisation précoce
Segment ST convexe (en dôme) et inversion des ondes T en V1-4 (athlète de race noire).
Ces modification ECG correspondent à des adaptations physiologique à l'exercice physique régulier, sont considérées comme des variation de la normale chez des athlètes entrainés et ne nécessitent pas d'évaluation complémentaire en l'absence de plaintes associées.
<i>Bpm: battement par minute; msec: millisecondes; BAV: bloc auriculoventriculaire; BBD: bloc de branche droit; HVG: hypertrophie ventriculaire gauche; HAG hypertrophie auriculaire gauche.</i>

Observations ECG anormales chez l'athlète
Inversion des ondes T >1mm dans au moins 2 dérivation V2-V6 ou DI et aVL (exclure DIII, aVR et V1).
Sous-décalage ST ≥0,5 mm dans au moins 2 dérivation.
Onde Q pathologiques ≥3mm ou >40msec dans au moins 2 dérivation (exclure DIII et aVR).
Bloc de branche gauche complet QRS ≥120msec, avec QRS essentiellement négatif en V1 (QS ou rS), et une onde R monophasique en DI-V6.
Retard de conduction intraventriculaire avec QRS ≥140 msec.
Déviation axiale gauche de -30° à -90°.
Hypertrophie auriculaire gauche, avec one P prolongée (>120 msec) en DI-II
Pattern d'hypertrophie ventriculaire droite R-V1+S-V5>10,5 mm et déviation axiale droite >120°.
Pré-excitation ventriculaire: Intervalle PR<120msec avec une onde Delta et un QRS large
QT prolongé QTc ≥ 470 msec (homme) QTc ≥ 480 msec (femme) QTc ≥ 500 msec
QT court ≤ 320 msec
Pattern suggestif de Brugada Aspect de bloc de branche droit associé à un sus-décalage du segment ST et des anomalies de l'onde T dans les dérivation précordiales droites (V1 à V3)
Bradycardie sinusale marquée < 30 bpm ou pause sinusale de > 3 sec.
Tachyrythmie atriale, fibrillation auriculaire, flutter.
Extrasystoles ventriculaires (> 2 ESV / 10 secondes)
Arythmies ventriculaires: doublets, triplets, TV non soutenue

Prix public septembre 2015		
75 mg	14 cpr.	19,33€
	56 cpr.	38,46€
150 mg	14 cpr.	32,12€
	56 cpr.	63,92€
	200 cpr.	179,64€
300 mg	14 cpr.	45,37€
	56 cpr.	93,93€
	200 cpr.	264,25€

LYRICA® :

Remboursement simplifié

LYRICA®
PREGABALIN



Le traitement de toutes les douleurs neuropathiques est remboursé en B, en chapitre I, sans restrictions, sans formalités administratives.
Le traitement de l'épilepsie reste en chapitre IV, Af à 100% remboursé.

1. Freynhagen R. et al. Effectiveness and Onset of Action of pregabalin in Patients with Neuropathic Pain. *Schmerz* 2006 20(4):285-292.
2. Stacey R. et al. Pregabalin in the treatment of Refractory Neuropathic Pain: Results of a 15- month Open- Label Trial. *Pain Med* 2008 9(8):1202-1208.
Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Lyrica 75 mg, 150mg ou 300mg gélules. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque gélule contient respectivement 75 mg, 150mg ou 300mg de prégabaline. *Excipient(s) à effet notoire:* chaque gélule contient également respectivement 8,25 mg, 16,50 mg ou 33 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule de 75mg : blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 75 » sur la partie inférieure. Gélule de 150mg : blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 150 » sur la partie inférieure. Gélule de 300mg : blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 300 » sur la partie inférieure. **4.1 Indications thérapeutiques.** *Douleurs neuropathiques.* Lyrica est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. *Epilepsie.* Lyrica est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. *Trouble Anxieux Généralisé.* Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte. **4.2 Posologie et mode d'administration.** *Posologie.* La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. *Douleurs neuropathiques.* Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours. *Epilepsie.* Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine. *Trouble Anxieux Généralisé.* La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement. Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine. *Interruption du traitement par la prégabaline.* Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8). *Patients insuffisants rénaux.* La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2), chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante : CL_{cr}(ml/min) = [1,23 x [140-âge(années)] x poids (kg)] / créatinine sérique (μmol/l)] (x 0,85 pour les femmes). La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50% du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (voir Tableau 1). Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale.

Clairance de la créatinine (CL _{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline*		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID ou TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	Une fois par jour ou BID
< 15	25	75	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25	100	Dose unique*

TID = trois doses séparées, BID = deux doses séparées, *La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise. *La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise. *Patients insuffisants hépatiques.* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2). *Population pédiatrique.* La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12 à 17 ans) n'ont pas été démontrées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être établie. *Sujet âgé (de plus de 65 ans).* En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (voir utilisation chez les insuffisants rénaux). *Mode d'administration.* Lyrica peut être pris au moment ou en dehors des repas. Lyrica est administré uniquement par voie orale. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables.** Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, les interruptions de traitement liées aux effets indésirables ont été de 12% pour les patients recevant la prégabaline et de 5% pour ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par la prégabaline ont été les étourdissements et la somnolence. Le tableau 2 ci-dessous énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une inci-

dence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient (très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/1 000 à < 1/10 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les effets indésirables cités peuvent aussi être associés à la maladie sous-jacente et/ou aux médicaments concomitants. Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, a été accrue (voir rubrique 4.4). Les effets supplémentaires rapportés après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique. **Tableau 2. Effets indésirables de la prégabaline. Infections et infestations.** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique.** Peu fréquent : neutropénie. **Affections du système immunitaire.** Peu fréquent : *Hypersensibilité.* Rare : *Cedème de Quincke, réaction allergique.* **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : augmentation de l'appétit. Peu fréquent : Anorexie, hypoglycémie. **Affections psychiatriques.** Fréquent : humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido. Peu fréquent : hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, *agression*, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasme, apathie. Rare : désinhibition. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : Etourdissements, somnolence, céphalées. Fréquent : Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie. Peu fréquent : Syncope, stupor, myoclonie, *perte de connaissance*, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, *altération de la fonction mentale*, trouble du langage, hyperreflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, *maïaise*. Rare : *Convulsions*, parosmie, hypokinésie, dysgraphie. **Affections oculaires.** Fréquent : Vision trouble, diplopie. Peu fréquent : Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux. Rare : *Perte de la vue, kératite*, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : Vertiges. Peu fréquent : Hyperacusie. **Affections cardiaques.** Peu fréquent : Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, *insuffisance cardiaque congestive*. Rare : *Allongement de l'intervalle QT*, tachycardie sinusale, arythmie sinusale. **Affections vasculaires.** Peu fréquent : Hypertension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Peu fréquent : Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale. Rare : *Cedème pulmonaire*, sensation de constriction du pharynx. **Affections gastro-intestinales.** Fréquent : Vomissements, *nausées*, constipation, *diarrhée*, flatulences, distension abdominale, bouche sèche. Peu fréquent : Reflux gastro-œsophagien, salivariété, hypoesthésie orale. Rare : Ascite, pancréatite, *gonflement de la langue*, dysphagie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Peu fréquent : Eruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, *prurit*. Rare : *Syndrome de Stevens-Johnson*, sueurs froides. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquent : Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux. Peu fréquent : Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire. Rare : Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires.** Peu fréquent : Incontinence urinaire, dysurie. Rare : Insuffisance rénale, oligurie, *rétention urinaire*. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Fréquent : Troubles de l'érection. Peu fréquent : Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire. Rare : Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, *gynécomastie*. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fréquent : Cédème périphérique, oedème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue. Peu fréquent : Cédème généralisé, *oedème de la face*, oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie. **Investigations.** Fréquent : Prise de poids. Peu fréquent : Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids. Rare : Diminution de la numération des globules blancs. Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement. Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes. *Population pédiatrique.* Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54) était similaire à celui observé dans les études menées chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2). Déclaration des effets indésirables suspects. La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/04/279/011-013, EU/1/04/279/027, EU/1/04/279/030, EU/1/04/279/038, EU/1/04/279/045. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** Date de première autorisation : 06 juillet 2004. Date de dernier renouvellement : 06 juillet 2009. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 06/2015. Médicament sur prescription.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

**Vous pouvez maintenant initier le Lyrica en 1^{ère} ligne.
Plus d'obligation de passer par ATC et gabapentine.**



J'AI 30 ANS ET JE VEUX FAIRE DU SPORT : QUEL DÉPISTAGE EN VUE DU CERTIFICAT D'APTITUDE ?

C. Barbraud

I am 30 years old and wish to participate to sports: which screening is needed for a medical certificate of ability to sports practice?

Preparticipation screening in athletes is meant to diagnose silent cardiovascular disease that could potentially lead to sudden cardiac death. Yet sudden cardiac death is a rare event affecting 1/100,000 athletes per year. This is the reason why global politics of preparticipation screening is far from being cost-effective. A comprehensive athlete's history and clinical evaluation are the first-line tests available to the practitioner, while an additional electrocardiogram has proven to be a useful and sensitive complementary tool, enabling to reduce false-positive tests to 4,2% when using specific Seattle criteria.

What is already known about the topic?

- Sudden cardiac death in young athletes is very rare
- Preparticipation screening can detect silent cardiovascular disease in young athletes

What does this article bring up for us?

- Belgian global preparticipation screening is far from being cost-effective and not recommended by the KCE.
- Individual screening is at times required by sports federation or asked for by the athlete himself. It comprises a detailed medical history and clinical examination.
- An electrocardiogram is a useful and sensitive tool, in addition to being specific when interpreted by experienced practitioners in using the Seattle criteria.

KEY WORDS

Athletes, preparticipation screening, sudden cardiac death

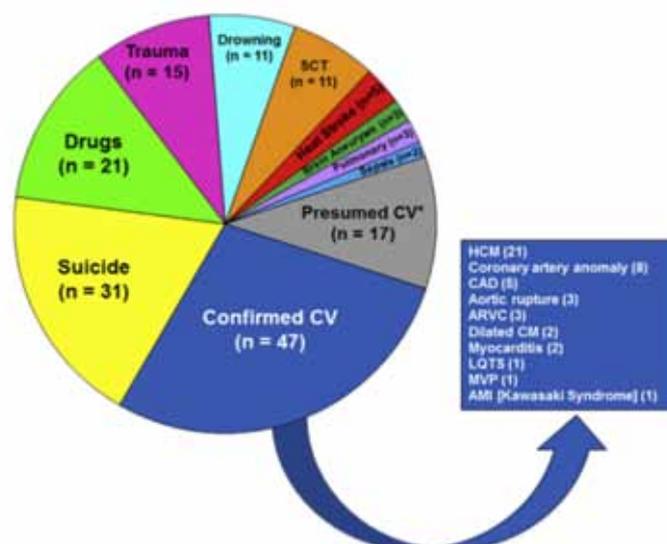
Le dépistage pré participatif du sportif vise à identifier une pathologie cardiovasculaire potentiellement responsable de mort subite. Cependant, la mort subite du jeune sportif reste un événement heureusement rarissime, évalué à 1/100000 athlètes par an, rendant les politiques de dépistage à grande échelle coûteuses et peu rentables. Un examen clinique et une anamnèse fouillés sont les outils de première ligne indispensables au praticien. L'électrocardiogramme quant à lui reste controversé bien que très sensible et réduit à 4,2% le taux de faux entre les mains d'un médecin expérimenté et utilisant certains critères diagnostics tels que les critères de Seattle.

RISQUES CARDIOVASCULAIRES LIÉS AU SPORT

Chez les sujets jeunes sportifs (moins de 35 ans), la mort subite d'origine cardiaque est certes très médiatique mais très rare. Elle est estimée en Europe à 10/1million par an et aux Etats-Unis à 1,2 à 1,6/100000 athlètes par an (1). Les hommes sont 10 fois plus touchés par la mort subite que les femmes

Les anomalies cardiaques insoupçonnées pouvant mener à une mort subite (par arythmie ventriculaire dans la plupart des cas) chez le jeune sont souvent héréditaires ou congénitales (figure 1).

Figure 1. Causes de mort subite chez les athlètes américains (1)
Causes of Sudden Death in NCAA Athletes



Left: All causes. Right: Confirmed CV causes in 47 athletes. *Collapse was virtually instantaneous during physical activity, suggesting underlying CV disease was responsible, but in the absence of a firm post-mortem diagnosis. Not included here are 16 athletes in whom the cause of death remains unresolved. AMI = acute myocardial infarction; ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; CAD = coronary artery disease; CM = cardiomyopathy; CV = cardiovascular; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LQTS = long QT syndrome; MVP = mitral valve prolapse; NCAA = National Collegiate Athletic Association; SCT = sickle cell trait.

L'initiation d'une arythmie ventriculaire est rendue possible par la présence d'un substrat (congénital ou acquis), de conditions physiopathologiques (dérégulation du système autonome, des électrolytes, déshydratation, stimulation) et d'un mécanisme déclenchant tel que le sport extrême dans ce cas.

La pathologie sous jacente la plus fréquemment rencontrée dans ces situations dramatiques est la cardiomyopathie hypertrophique (près de 30% des cas de mort subite d'athlètes aux Etats-Unis), viennent ensuite les anomalies coronaires (congénitales ou acquises), la rupture aortique (syndrome de Marfan), la dysplasie arythmogène du ventricule droit (près de 25% des cas en Italie), les cardiopathies dilatées, myocardites et syndromes du QT long.

Ces différentes pathologies restant longtemps asymptomatiques, des programmes de dépistage ont été proposés par certaines fédérations, et même de manière systématique dans certains pays, en Italie par exemple.

En Belgique, la responsabilité repose sur les fédérations et différents clubs sportifs qui définissent leur ligne de conduite et les examens de dépistage qu'ils recommandent à leurs membres.

EXAMENS DE DÉPISTAGE

Ils ont pour but de dépister une pathologie cardiovasculaire silencieuse susceptible de mener à une mort subite.

- L'anamnèse porte sur les antécédents personnels et familiaux (cardiopathie, syncope, mort subite) et l'examen physique comprend l'auscultation cardiaque, une mesure tensionnelle, la palpation du pouls fémoral, la mesure de la fréquence cardiaque de repos et la recherche de signes cliniques du syndrome de Marfan. Ils ont une puissance limitée pour dépister des pathologies cardiovasculaires, et un nombre important de faux-positifs. Soixante-huit pourcent de jeunes athlètes participants à un dépistage volontaire ont répondu de façon positive à un questionnaire pré participatif, dont 54% ont été jugés bénins ou non cardiologiques ne nécessitant donc pas d'examen complémentaire. Dans cette même étude, l'examen physique était anormal dans 9,3% des cas (2).
- ECG 12 dérivations
Il augmente significativement la sensibilité de dépistage (90%), permettant de dépister précocement des cardiopathies et notamment la cardiomyopathie hypertrophique dont les anomalies électriques précèdent les manifestations cliniques, ou des anomalies électriques primaires. L'interprétation de l'ECG est donc un outil primordial pour le praticien, permettant de différencier des modifications physiologiques du cœur d'athlète de

conditions pathologiques. Les critères de Seattle (figure 2) ont été élaborés en 2012 dans cette optique et permettent de diminuer les faux positifs de 17% à 4,2% tout en gardant une très bonne sensibilité (3). De plus, en Italie où le dépistage systématique des athlètes est obligatoire depuis 1982, l'incidence annuelle de mort subite cardiaque a diminué de 89% chez les athlètes ayant été dépistés (4). Il est important de noter toutefois qu'en Vénétie, région où l'étude a été menée, une forte prévalence de dysplasie arythmogène de ventriculaire droit est observée.

Figure 2. Critères de Seattle

1. Modifications ECG normales de l'athlète

1. **Bradycardie sinusale > 30 bpm**
2. **Arythmie sinusale**
3. **Rythme atrial ectopique**
4. **Rythme jonctionnel d'échappement**
5. **BAV 1^{er} degré**
6. **BAV 2^e degré Mobitz I**
7. **Bloc de branche droit incomplet**
8. **Critère isolé de voltage du QRS de cardiomyopathie hypertrophique**
Excepté en présence d'un autre critère tel que hypertrophie auriculaire gauche, déviation axiale gauche, sous décalage ST, inversion des ondes T ou ondes Q pathologiques
9. **Repolarisation précoce**
10. **Sus décalage ST convexe en dôme associé à une inversion des ondes T de V1 à V4 chez les athlètes Afro-américains.**

2. ECG anormaux de l'athlète

Inversion des ondes T	>1mm dans au moins 2 dérivation V2 à V6, II et aVF ou I et aVL
Sous décalage ST	> 0,5 mm dans au moins 2 dérivation
Ondes Q pathologiques	3 mm ou > 40ms dans au moins 2 dérivation sauf III et aVR
Bloc de branche gauche	QRS>120 ms, négatif en V1 et onde R positive monophasique en I et V6
Retard de conduction intra-Ventriculaire	QRS> 140 ms
Déviations axiales gauches	-30° à -90°
Hypertrophie auriculaire gauche	prolongation de la durée de l'onde P > 120 ms en I ou II et portion négative de l'onde P > 1 mm et > 40ms en V1
Hypertrophie ventriculaire droite	R en V1 et S en V5> 10,5 mm ET axe droit > 120°
Pré excitation ventriculaire	Intervalle PR < 120 ms et onde delta avec élargissement du QRS > 120 ms
QT long	QTc ≥ 470 ms (hommes) QTc ≥ 480 ms (femmes)
QT court	QTc ≤ 320 ms
Aspect ECG de Brugada	Élévation du point J et descente rapide du segment ST avec une onde T négative dans au moins 2 dérivation de V1 à V3
Bradycardie sinusale importante	< 30 bpm ou pauses sinusales > 3 s
Tachyarythmie atriale	tachycardie supraventriculaire, flutter ou fibrillation auriculaire
Extrasystole ventriculaire	2 extrasystoles sur un tracé ECG de 10 s
Arythmie ventriculaire	doublets, triplets et tachycardie ventriculaire non soutenue

- **Autres examens**
Aucun examen supplémentaire n'est recommandé dans le cadre d'un dépistage systématique.
L'échographie cardiaque et l'épreuve d'effort ne sont réalisées qu'en 2^e ligne si l'anamnèse, les antécédents ou l'électrocardiogramme font suspecter une cardiopathie sous-jacente.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS BELGES ET EUROPÉENNES

Le dépistage pré participatif des jeunes athlètes a pour but de dépister une pathologie cardiovasculaire silencieuse pouvant mener à la mort subite. Les recommandations européennes concernant ce dépistage préalable à la pratique du sport datent de 2010 et préconisent la réalisation d'une anamnèse, d'un examen clinique et d'un électrocardiogramme.

Cependant, le rapport du KCE de 2015 estime que le rapport coût-bénéfice de l'électrocardiogramme n'est pas

favorable et que son efficacité pour détecter des cardiopathies à risque de mort subite n'est pas démontrée (5).

Un dépistage systématique n'est donc pas recommandé, et l'appréciation de la réalisation d'un examen médical est laissée aux différents clubs et fédérations du sport.

Tout médecin peut réaliser un test d'éligibilité sans qu'il n'y ait aucune qualification spécifique requise.

RÉFÉRENCES

- 1 Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1636-43.
- 2 Fudge J, Harmon KG, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Asif IM *et al.* Cardiovascular screening in adolescents and young adults: a prospective study comparing the Pre-participation Physical Evaluation Monograph 4th Edition and ECG *Br J Sports Med* 2014; 48 : 1172-1178.
- 3 Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, Lo W, Fallon K, Maclsaac A, Prior D. The Seattle Criteria increase the specificity of pre-participation ECG screening among elite athletes. *Br J Sports Med* 2014; 48:1144-50.
- 4 Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296:1593-1601.
- 5 Desomer A, Gerkens S, Vinck I, Léonard C, Neyt M, Paulus D, Van Brabant H. Faut-il un dépistage cardiaque pour les jeunes sportifs ? – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 241Bs. D/2015/10.273/28.

Correspondance

Dr. CYNTHIA BARBRAUD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
cynthia.barbraud@uclouvain.be

J'AI PLUS DE 35 ANS ET JE VEUX (RE)FAIRE DU SPORT. QUEL DÉPISTAGE ?

D. Vancraeynest

I am over 35 years old and wish to participate to sports activity. Which cardiovascular screening should be performed?

Regular exercise is associated with a reduced risk in global and cardiovascular mortality. On the contrary, moderate or vigorous physical exertion has been shown to be associated with an increased risk of sudden cardiac death in patients harboring cardiovascular disease. Identifying these patients is a real challenge. The risk is related to the patient's age, as well as the presence of traditional cardiovascular risk factors. (Self)-Assessment of cardiovascular risk factors and habitual physical activity levels allow for a rapid screening. Individuals deemed to be at risk require medical evaluation, while those at a higher risk or with poor physical fitness must undergo exercise testing.

What does this article bring up for us?

This article is meant to be a practical approach for facilitating safe exercise prescription in middle-aged individuals

KEY WORDS

Physical training, cardiovascular risk, coronaropathy, screening

Participer à une activité physique régulière est associé à une diminution de la mortalité globale et cardiovasculaire. Les exercices physiques intenses sont par contre associés à un risque accru de mort subite chez les patients coronariens non diagnostiqués. Identifier ces patients constitue un défi important. Le risque est lié à l'âge et aux facteurs de risque cardiovasculaire classiques. Une (auto)-évaluation basée sur les facteurs de risque cardiovasculaire et sur le niveau basal de capacité physique permet un tri assez rapide. Les individus dont le profil de risque est plus élevé doivent être évalués par un médecin et ceux dont le niveau d'aptitude physique basal est médiocre ou qui planifient des objectifs de ré-entraînement plus ambitieux bénéficieront de la réalisation d'un test d'effort.

Que savons-nous à propos ?

Cet article propose une approche pratique pour conseiller les individus d'âge moyen à reprendre une activité physique en en minimisant les risques.

INTRODUCTION - LE PARADOXE DE L'EXERCICE

Il est indiscutable que participer à une activité physique régulière est associé à une diminution de la mortalité globale et plus particulièrement de la mortalité cardiovasculaire dans une population d'individus d'âge moyen (1). Les aptitudes physiques sont inversement corrélées au risque d'infarctus fatals et non-fatals en prévention primaire et secondaire. Les exercices physiques réguliers d'intensité légère, modérée et même intense s'accompagnent d'une modification favorable des facteurs de risque classiques de développer des maladies cardiovasculaires, d'une amélioration de la fonction endothéliale et d'une activation du tonus parasympathique. *A contrario*, il est également établi qu'un effort physique intense peut provoquer un accident cardiaque, y compris une mort subite, chez les patients souffrant d'une coronaropathie clinique ou infraclinique (2). C'est la première cause de décès lié à l'effort au delà de 35 ans. Le mécanisme avancé pour expliquer cette augmentation de risque est l'activation sympathique provoquée par l'exercice qui favorisera à son tour les troubles du rythme ventriculaires et les ruptures de plaque d'athérosclérose. Il est important de souligner que ce risque, bien que réel, est extrêmement limité (un épisode de mort subite pour environ 1.500.000 séances d'entraînement physiques intenses). Détecter les sujets à risque de développer de tels événements est malgré tout de première importance. Le risque d'un individu peut être évalué en fonction de différents paramètres qu'il convient de recueillir afin de le conseiller adéquatement. Son âge, son niveau d'aptitude de départ, les objectifs d'entraînement qu'il s'est fixé

et enfin l'existence d'une coronaropathie sous-jacente sont évidemment les principaux déterminants du risque. Les recommandations exposées dans cet article et basées sur celles proposées dans un article de consensus de la Société Européenne de Cardiologie proposent une approche pratique du risque pour faciliter la prescription des exercices physiques en toute sécurité dans une population d'individus d'âge moyen (3).

(AUTO)ÉVALUER LES RISQUES

Au delà de 35 ans, le profil de risque d'un patient se base sur l'identification de ses facteurs de risque traditionnels de développer de l'athérosclérose puisque celle-ci est la cause principale de mort subite dans cette tranche d'âge. Avant tout, on tient compte de l'âge de l'individu, la prévalence des maladies cardiovasculaires augmentant avec celui-ci. Ensuite, l'évaluation se base sur une série d'informations simples à tel point que souvent, bien qu'il puisse être aidé par un professionnel de la santé, le patient peut les obtenir seul. Le questionnaire de screening de pré-participation à une activité physique aborde l'histoire médicale du patient, ses symptômes et ses facteurs de risque classique (tabagisme, diabète, cholestérol, hypertension artérielle, histoire familiale de maladie cardiovasculaire précoce) (4). L'auto-évaluation du patient permet de le rediriger vers un staff médical ou non en fonction du nombre de questions auxquelles il a répondu par l'affirmative. Lors d'un contact avec le médecin, l'échelle SCORE est utilisée pour apprécier le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans. Concrètement, les patients supposés à haut risque d'événements cardiovasculaires sont ceux dont le risque SCORE égale ou dépasse 5%. Pour ceux qui n'atteignent pas le seuil de risque de 5%, il est recommandé d'identifier ceux dont le taux de cholestérol dépasse 320 mg/dl, ceux dont la tension artérielle de repos dépasse 180/110 mmHg, les diabétiques qui présentent une micro-albuminurie, ceux dont le BMI dépasse 28 et enfin ceux qui rapportent une histoire familiale précoce (<50 ans) de décès cardiovasculaire (les parents, frères ou sœurs) (3). L'évaluation du risque se poursuit par la réalisation d'un ECG de repos pour identifier une anomalie évocatrice d'ischémie, une hypertrophie ventriculaire gauche, un bloc de branche gauche, une arythmie ou une pré-excitation.

ÉVALUER LES APTITUDES DE BASE DE MON PATIENT

Le risque d'un individu de présenter un événement cardiovasculaire durant la pratique sportive dépend également de son niveau basal d'aptitude physique. Son niveau d'aptitude dépend du type d'activités physiques, de leurs fréquences, de leur durée et de leur intensité. A risque cardiovasculaire égal (selon l'échelle SCORE par exemple), une bonne condition physique basale diminue linéairement le

risque de décès d'origine cardiovasculaire (5). Une manière relative d'évaluer l'intensité d'un effort est de se baser sur le « Talk-test ». Alors que lors d'une activité légère à modérée, l'individu est capable de parler (sans savoir chanter...), lors d'une activité intense, il ne saura pas dire plus que quelques mots sans savoir formuler de phrases complètes.

QUELS OBJECTIFS S'EST-IL FIXÉS ?

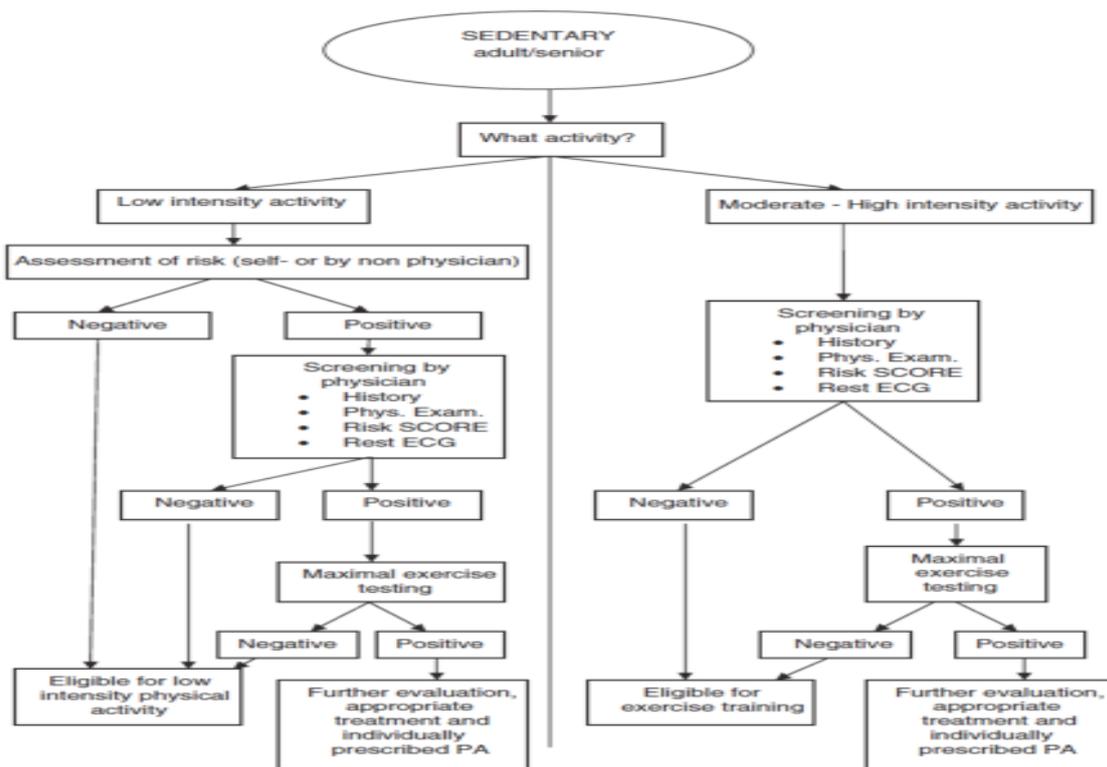
L'intensité de l'activité physique « planifiée » va conditionner le risque. C'est toutefois une notion relative puisque l'intensité est plus liée à la tolérance individuelle qu'à une mesure absolue. Une marche rapide de 6 minutes chez un patient de 70 ans dont le BMI atteint 27 peut représenter une activité d'une intensité modérée voire intense alors qu'une marche de 30 minutes chez un patient de 45 ans dont le BMI est de 22 représentera plutôt une activité légère. Par « consensus », les activités physiques sont toutefois classifiées selon leur composante dynamique et/ou statique et selon leur intensité (légère, modérée ou intense) (6).

EN PRATIQUE : QUELLES RECOMMANDATIONS ?

Au terme de l'auto-évaluation des patient et au terme de l'évaluation médicale pour ceux chez qui elle a été nécessaire, les individus peuvent être divisés en 2 groupes: ceux dont l'évaluation est « normale » et ceux dont elle est « anormale » (risque SCORE > 5%, symptômes thoraciques, examen clinique pathologique, anomalies de l'électrocardiogramme de repos). En fonction de sa condition physique de départ et de ses objectifs de reprise, le patient sera amené à réaliser un test d'effort ou une imagerie cardiaque à l'effort (figure 1). Ce test pourra être considéré comme le dernier « rempart » avant la reprise des activités physiques. Il convient de nuancer l'apport du test d'effort simple puisqu'il s'agit d'un test dont la valeur prédictive est mauvaise surtout lorsqu'il s'adresse à une population de patients asymptomatiques. Outre sa capacité à identifier de l'ischémie myocardique, il pourra aussi déterminer la capacité physique exacte d'un sujet pour une prescription personnalisée et adaptée d'efforts physiques. Il permettra aussi un suivi plus objectif dans le temps (7).

Quelques conseils généraux doivent être observés par les individus désireux de reprendre le sport. Ils éviteront les exercices intenses et brefs ainsi que la compétition au début de leur ré-entraînement. Ils reprendront l'activité de façon graduelle en durée et en intensité. Ils doivent consulter en cas d'apparition de symptômes thoraciques et en cas de diminution « inexplicable » de leurs performances physiques (3).

Figure 1. (From Borjesson *et al.*, Reference 3)



CONCLUSIONS

Il faut promouvoir les activités physiques chez les adultes d'âge moyen et chez les seniors. Le (faible) risque lié à la pratique du sport dans cette population peut être facilement évalué par un questionnaire simple. Une évaluation médicale doit être proposée lorsque des facteurs de risques

existent. Un test d'effort simple ou couplé à une imagerie cardiaque doit être réalisé chez les patients à risque plus élevé, les patients dont la capacité physique de base est médiocre ou encore ceux qui ont des objectifs de ré-entraînement physique plus ambitieux.

RÉFÉRENCES

1. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, *et al.* Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(3):247-57.
2. Maron BJ. The Paradox of exercise. *N Engl J Med* 2000; 343(19):1409-11.
3. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, *et al.* Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil* 2011;18(3):446-58.
4. Balady GJ, Chaitman B, Driscoll D, *et al.* AHA/ACSM scientific statement: recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities. *Circulation* 1998; 97:2283-93.
5. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, *et al.* Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 2011; 123(13):1377-83.
6. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, *et al.* 36th Bethesda Conference: Task Forces. Task Force 8: Classification of Sports. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1364-67.
7. Corrado D, Schmied C, Basso C, *et al.* Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J* 2011;32(8):934-44

Correspondance

Pr. DAVID VANCRAEYNST
 Université catholique de Louvain.
 Cliniques universitaires Saint-luc
 Institut Cardiovasculaire
 Service de cardiologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 david.vancraeynest@uclouvain.be



Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

Congrès annuel

L'endomètre

dans tous ses états

Options thérapeutiques et reproduction

27 et 28 novembre 2015

VENDREDI

27 novembre 2015

8h30	Accueil
8h45	Introduction par le Prof. Ch. Wyns
SESSION	ENDOMÈTRE ET FERTILITÉ Modérateurs : S. Gordts – P. Laurent
9h00	<i>Quels sont les facteurs déterminants de la réceptivité utérine ?</i> S. Gordts (Life, Leuven)
9h30	<i>L'échographie 2D et 3D de la cavité utérine remplace-t-elle l'hystérocopie ?</i> R. Votino (CUSL - UCL)
10h00	Coffee break
SESSION	L'UTÉRUS IMPARFAIT : LA CHIRURGIE ET APRÈS ? Modérateurs : R. Polet – P. Bernard
10h30	CAS OPÉRATOIRE (transmission directe)
11h30	<i>Métroplasties (utérus en T après l'ère DES, septum) : quel bénéfice ?</i> M. Nisolle (CHR de la Citadelle, ULg)
12h00	<i>Dilatation-curetage versus résection élective transhystérocopique dans les fausses-couches. Quelle influence sur la grossesse future ?</i> M. Luyckx (CUSL - UCL)
12h30	CAS OPÉRATOIRE (transmission directe)
13h30	Lunch
	Modérateurs : E. Marbaix – P. Jadoul
14h30	<i>Les complications de la chirurgie hystérocopique.</i> P. Puttemans (Life, Leuven)
15h00	<i>La prévention des synéchies utérines. Quelle stratégie ?</i> Ph. Koninckx (Prof. Em. KUL, Leuven)
15h30	<i>La thérapie par cellules souches : une solution pour régénérer l'endomètre ?</i> X. Santamaria (IVI Barcelona)
16h30	CAS OPÉRATOIRE (transmission directe)

SAMEDI

28 novembre 2015

8h30	Accueil
9h00	SESSION NÉOPLASIE DE L'ENDOMÈTRE ET FERTILITÉ Modérateurs : M. Luyckx – F. Kridelka
9h00	<i>Quand et comment préserver la fertilité dans le cancer de l'endomètre ?</i> J. Squifflet (CUSL – UCL)
9h30	<i>Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre.</i> D. Querleu (Institut Bergonié, Bordeaux & Université McGill, Montreal)
10h30	<i>Indication de la radiothérapie dans le cancer de l'endomètre : quelle évidence ?</i> P. Scalliet (CUSL – UCL)
11h00	Coffee break
SESSION	QUAND L'ENDOMÈTRE FAIT DÉFAUT : QUEL FUTUR ? Modérateurs : C. Fernandez – J. Squifflet
11h30	<i>L'utérus artificiel : une option ?</i> H. Campo (IVI, Valencia)
12h00	<i>Transplantation utérine : state of the art et avenir en Belgique.</i> S. Weyers (UZG, Gent)
12h30	<i>L'espoir fait-il vivre ? Ethique de l'annonce des alternatives.</i> L. Roegiers (CUSL, UCL)
13h00	<i>Discussion</i>

Auditoire Roi Baudouin B
[Etage -3]
Cliniques universitaires Saint-Luc
Av. Hippocrate, 10 / B-1200 Bruxelles

Les frais d'inscription s'élèvent à €100
(lunch du vendredi inclus).
La participation au congrès est gratuite
pour les assistants en formation

INSCRIPTION PRÉALABLE OBLIGATOIRE

➔ **INFOS** : catherine.dochez@uclouvain.be

SPONSORS

Storz / Stöpler Belgium / Gedeon Richter Benelux / Will Pharma / Mylan / Bayer Healthcare / Erbe / GSK / Kela Pharma / MSD / TEVA / Astra Zeneca / Ferring / Goodlife Pharma
IPRAD / Mithra / Richard Wolf Endoscopie / GE / Ipsen / Merck Serono / Nordic Pharma

L'accréditation a été demandée pour les catégories 3 et 6 (éthique)

Directives aux auteurs

Français

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

www.louvainmedical.be

La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.



INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clefs** et « **key words** » et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
 1. Que savons-nous à ce propos ?
 2. Que nous apporte cet article ?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.

Les **photos** devront être enregistrées *sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI*, et envoyées par e-mail.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

Les **références bibliographiques (maximum 30)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple : Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

Pour les **articles de recherche**, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

Directives aux auteurs

English

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

www.louvainmedical.be

Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by the author or authors' first-name initials and then surname. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

The text is to be typed in **1.5** line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

- It is to be accompanied by a **detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a **telegraphic-style summary of a few lines**, answering the following questions:
 1. What is already known about the topic?
 2. What does this article bring up for us?
- It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

NB: images taken from the internet will not be of good quality.

Bibliographical references (maximum 30) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Example: Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

Citing books: Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

Any **conflicts of interest** must be reported at the end of the text.

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from isabelle.istasse@uclouvain.be

MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

REFERENCES

Facultés de médecine: Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

Journaux: European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Poudre : de couleur blanche à blanc cassé. Solvant : solution claire, d'incoloré à jaune pâle ou brun pâle. **4.DONNEES CLINIQUES** **4.1.Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. **4.2.Posologie et mode d'administration** **Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine. Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement. Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à l'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour. L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant. Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Populations particulières** **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients. BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois. Un apprentissage adéquat est recommandé pour les personnes autres que professionnels de santé administrant le produit. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient. Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant. Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du RCP et le « Manuel d'utilisation ». **4.3.Contre-indications** **Hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique. BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ». **Insuffisance rénale** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée. Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide. **Maladie gastro-intestinale sévère** BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère. **Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite. **Association de médicaments** L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée. **Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée. **Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. **Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). **Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent. **4.5 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée. Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). **Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON issues des études cliniques avec une incidence ≥ 1 % sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les données source comprennent deux études contrôlées versus placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine

(une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux. De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence. Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)¹ **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent)³, Diminution de l'appétit (Fréquent)³ **Affections du système nerveux** Céphalées, Sensation vertigineuse (Fréquent)³ **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale (peu fréquent)¹, Pancréatite aiguë (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"), Nausées, Vomissements, Diarrhée (Très fréquent)³, Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent)³, Distension abdominale, Eructation (fréquent)³, Constipation (Très fréquent)³, Flatulence (fréquent)³ **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi") (fréquence indéterminée)² **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée)², Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent)¹, Oedème angio-neurotique (fréquence indéterminée)² **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent)³, Fatigue (fréquent)³, Erythème au site d'injection, Eruption au site d'injection, Somnolence (fréquent)¹. ¹ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) ² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON. ³ La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour. ⁴ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 2 898 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi). **Les effets indésirables observés après commercialisation issus de la notification spontanée et des études cliniques avec exénatide deux fois par jour et n'ayant pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous :** **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées (rare)² **Affections du système nerveux** Dysgueusie (Peu fréquent)² **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Hyperhidrose (Fréquent)¹, Alopecie (Rare)² **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent)¹, **Investigations** Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, parfois associés à des saignements (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi") (Rare)¹. ¹ Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour. ² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour. **Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques "Posologie et mode d'administration" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %). A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable. **Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement. Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps. La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie. Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1). **Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives). **Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5 % à 10 % des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/11/696/001-002 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR** DU TEXTE 10-2014

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.	§
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	98,47€	0 €	0 €	

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

2%

de diminution de l'HbA_{1c}
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ*^{1,2}

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT p= 0.0023]

Bénéfice additionnel d'une perte poids^{†2}

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire¹

Once-weekly 

BYDUREON[®]

exénatide 2mg poudre et solvant pour
suspension injectable à libération prolongée

§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.



5 mg	28 cpr. pelliculés	11,33€	2,38€	1,43€
10 - 15 - 20 mg	28 cpr. pelliculés	11,87€	2,57€	1,54€
10 mg	56 cpr. pelliculés	13,57€	3,16€	1,89€
5 mg	98 cpr. pelliculés	23,79€	6,58€	3,92€
10 - 15 - 20 mg	98 cpr. pelliculés	25,13€	6,89€	4,10€

ESCITALOPRAM TEVA®

- ✓ Economique pour votre patient
- ✓ Bon pour votre profil
- ✓ Tous les dosages sont disponibles: 5, 10, 15, 20 mg

Don't let your patient's brain overpower him !

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Escitalopram Teva 5 mg comprimés pelliculés, Escitalopram Teva 10 mg comprimés pelliculés, Escitalopram Teva 15 mg comprimés pelliculés, Escitalopram Teva 20 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Escitalopram Teva 5 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'escitalopram (sous la forme d'oxalate). Escitalopram Teva 10 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'escitalopram (sous la forme d'oxalate). Escitalopram Teva 15 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'escitalopram (sous la forme d'oxalate). Escitalopram Teva 20 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'escitalopram (sous la forme d'oxalate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. Traitement du trouble d'anxiété sociale (phobie sociale). Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble obsessionnel compulsif. **Posologie et mode d'administration Posologie** La sécurité de doses quotidiennes supérieures à 20 mg n'a pas été démontrée. **Épisode dépressif majeur** La posologie habituelle est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/jour. 2 à 4 semaines est généralement nécessaire pour obtenir une réponse antidépressive. Après la disparition des symptômes, il est nécessaire de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois pour consolider la réponse thérapeutique. **Trouble panique, avec ou sans agoraphobie** Pendant la première semaine du traitement, il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5 mg, puis d'augmenter la posologie à 10 mg par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. L'efficacité maximale s'obtient après environ 3 mois. Le traitement dure plusieurs mois. **Trouble d'anxiété sociale** La posologie habituelle est de 10 mg une fois par jour. Un traitement de 2 à 4 semaines est généralement nécessaire pour obtenir un soulagement des symptômes. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut ensuite être réduite à 5 mg par jour ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Le trouble d'anxiété sociale étant une maladie d'évolution chronique, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 12 semaines pour consolider la réponse thérapeutique. Le traitement à long terme a été étudié pendant 6 mois chez des patients répondant au traitement et peut être envisagé au cas par cas pour prévenir les rechutes; réévaluer régulièrement les bénéfices du traitement. Le trouble d'anxiété sociale correspond à une terminologie diagnostique bien définie d'une affection spécifique, qui ne doit pas être confondue avec une timidité excessive. Le traitement pharmacologique n'est indiqué que si l'affection perturbe les activités sociales et professionnelles d'une manière significative. La place de ce traitement par rapport à celle de la thérapie comportementale et cognitive n'a pas été évaluée. Le traitement médicamenteux fait partie d'une stratégie thérapeutique générale. **Trouble d'anxiété généralisée** La posologie initiale est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Le traitement à long terme a été étudié pendant au moins 6 mois chez des patients répondant au traitement et recevant 20 mg/jour. Réévaluer régulièrement la posologie et les bénéfices du traitement (voir rubrique 5.1). **Trouble obsessionnel compulsif** La posologie initiale est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Étant donné que le TOC est une maladie chronique, traiter les patients pendant une durée suffisamment longue afin de s'assurer qu'ils sont asymptomatiques. Réévaluer régulièrement la posologie et les bénéfices du traitement (voir rubrique 5.1). **Personnes âgées (> 65 ans)** La posologie initiale est de 5 mg par jour. Cette dose peut être augmentée à 10 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient (voir rubrique 5.2). L'efficacité d'Escitalopram Teva dans le traitement du trouble d'anxiété sociale n'a pas été étudiée chez les patients âgés. **Population pédiatrique** Escitalopram Teva ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4). **Insuffisance rénale** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une altération sévère de la fonction rénale (Cl_{CR} inférieure à 30 ml/min) (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** Il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5 mg par jour pendant les deux premières semaines du traitement chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg/jour. Chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique, il est conseillé d'être prudent et d'effectuer une titration très soignée de la dose (voir rubrique 5.2). **Métaboliseurs lents du CYP2C19** Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du CYP2C19, il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5 mg par jour pendant les deux premières semaines du traitement. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour (voir rubrique 5.2). **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement** Éviter un arrêt brutal du traitement. Lorsqu'on arrête le traitement par escitalopram, diminuer progressivement la dose sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire le risque de symptômes de sevrage (voir rubriques 4.4. et 4.8). Si des symptômes intolérables surviennent suite à une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement, une reprise de la dose préalablement prescrite peut être envisagée. Ensuite, le médecin peut poursuivre la réduction de la dose, mais d'une manière plus progressive. **Mode d'administration** Escitalopram Teva s'administre sous la forme d'une dose quotidienne unique, et peut se prendre avec ou sans nourriture. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Le traitement concomitant par des inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique, qui s'accompagne d'une agitation, de tremblements, d'une hyperthermie, etc. (voir rubrique 4.5). L'association d'escitalopram avec des IMAO-A réversibles (p. ex. moclobémide) ou le linézoïde, un IMAO non sélectif et réversible, est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5). L'escitalopram est contre-indiqué

chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT. L'escitalopram est contre-indiqué en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5). **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont les plus fréquents pendant la première ou la seconde semaine de traitement. Leur sévérité et leur fréquence diminuent généralement au cours de la poursuite du traitement. **Tableau des réactions indésirables** Les effets indésirables qui sont connus pour les ISRS et également rapportés avec l'escitalopram tant au cours des études cliniques contrôlées par placebo que spontanément après la commercialisation du produit, sont mentionnés ci-dessous par classe d'organes et par fréquence. Les fréquences sont issues des études cliniques; elles ne sont pas corrigées par comparaison avec le placebo. Les fréquences sont définies de la manière suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($\leq 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes** **Fréquence** : Effets indésirables. **Affections hématalogiques et du système lymphatique** : Fréquence indéterminée Thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire** : Rare : Réaction anaphylactique. **Affections endocriniennes** : Fréquence indéterminée : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Fréquent : Diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, prise de poids. **Peu fréquent** : Perte de poids. **Fréquence indéterminée** : Hyponatrémie, anorexie². **Affections psychiatriques** : Fréquent Anxiété, agitation, rêves anormaux. Femmes et hommes: diminution de la libido. Femmes: anorgasmie. **Peu fréquent** : Bruxisme, agitation, nervosité, crise de panique, état confusionnel. **Rare** : Agressivité, dépersonnalisation, hallucinations. **Fréquence indéterminée** : Manie, idées suicidaires, comportement suicidaire¹. **Affections du système nerveux** : Très fréquent : maux de tête. **Fréquent** : Insomnie, somnolence, étourdissements, paresthésies, tremblements. **Peu fréquent** : Troubles du goût, troubles du sommeil, syncope. **Rare** : Syndrome sérotoninergique. **Fréquence indéterminée** : Dyskinésie, troubles du mouvement, convulsions, agitation psychomotrice/acathésie². **Affections oculaires** : **Peu fréquent** : Mydriase, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : **Peu fréquent** : Acouphènes. **Affections cardiaques** : **Peu fréquent** : Tachycardie. **Rare** : Bradycardie. **Fréquence indéterminée** : Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes. **Affections vasculaires** : Fréquence indéterminée Hypotension orthostatique. **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales** : Fréquent : Sinusite, bâillements. **Peu fréquent** : Epistaxis. **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent Nausées. Fréquent : Diarrhée, constipation, vomissements, sécheresse buccale. **Peu fréquent** : Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale). **Affections hépatobiliaires** : Fréquence indéterminée Hépatite, anomalies des tests de fonction hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent Augmentation de la transpiration. **Peu fréquent** : Urticaire, alopecie, éruption cutanée, prurit. **Fréquence indéterminée** : Erythème, angio-œdème. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent Arthralgies, myalgies. **Affections du rein et des voies urinaires** : Fréquence indéterminée Rétention urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : Hommes: troubles de l'éjaculation, impuissance. **Peu fréquent** : Femmes: métrorragies, ménorragies. **Fréquence indéterminée** : Galactorrhée. Hommes: priapisme. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : Fatigue, pyrexie. **Peu fréquent** : Œdème. ¹Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés pendant le traitement avec le citalopram ou peu de temps après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). ²Ces effets indésirables ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS Allongement de l'intervalle QT Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez les femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1). **Effets de classe** Des études épidémiologiques, principalement réalisées chez des patients de 50 ans et plus, ont révélé un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des ATC. Le mécanisme responsable de ce risque est inconnu. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement** L'arrêt du traitement par ISRS/ISRN (surtout en cas d'arrêt brutal) induit généralement la survenue de symptômes de sevrage. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont: étourdissements, troubles sensoriels (incluant des paresthésies et des sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant une insomnie et des rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, sueurs, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Ces effets indésirables sont généralement légers à modérés et spontanément résolutifs, mais ils peuvent s'avérer sévères et/ou prolongés chez certains patients. Lorsqu'on estime que le traitement par escitalopram n'est plus nécessaire, il est donc conseillé d'arrêter progressivement le traitement, en diminuant progressivement la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Teva Pharma Belgium S.A. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Escitalopram Teva 5 mg plaquette: BE427603. Escitalopram Teva 5 mg pilulier: BE462071. Escitalopram Teva 10 mg plaquette: BE427612. Escitalopram Teva 10 mg pilulier: BE462080. Escitalopram Teva 15 mg plaquette: BE427621. Escitalopram Teva 20 mg plaquette: BE427637. Escitalopram Teva 20 mg pilulier: BE462097. **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 09/2014.