

**DÉCEMBRE 2014**

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



# Louvain médical

## **DIABÈTE**

- UNE NOUVELLE CLASSE THÉRAPEUTIQUE: LES GLIFLOZINES (CANAGLIFLOZINE)

## **DYSLIPIDÉMIE**

- LA PLACE DE L'ÉZÉTİMIBE ASSOCIÉ À UNE STATINE (ÉTUDE IMPROVE-IT)

## **INSUFFISANCE CARDIAQUE**

- DIAGNOSTIC - BIOLOGIE - TRAITEMENTS

## **CAS CLINIQUES**

- ÉLÉVATION DE LA TSH
- FASCIITE NÉCROSANTE

Explorer le cerveau en profondeur,  
c'est améliorer la qualité de vie  
de 250 000 familles en Belgique.  
Aidez l'UCL à relever le défi.

ALZHEIMER | PARKINSON | SCLÉROSE EN PLAQUES | DOULEUR CHRONIQUE

Faites un don à la recherche en neurosciences et  
contribuez à accélérer la mise en œuvre de nouveaux traitements.

[www.fondationlouvain-neuroscience2015.be](http://www.fondationlouvain-neuroscience2015.be)

EN COLLABORATION AVEC



FONDATION LOUVAIN

**UCL**  
Université  
catholique  
de Louvain

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](http://www.louvainmedical.be)



Sommaire  
Décembre 2014

## ÉDITORIAL

### 2015: UNE NOUVELLE ANNÉE DE MOBILISATION POUR LE LOUVAIN MÉDICAL

C. Hermans ..... 685

## ACTUALITÉS

### PLACE DE LA CANAGLIFLOZINE (INVOKANA®), UN NOUVEL INHIBITEUR SGLT2 DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

M. Buysschaert ..... 686

### ÉTUDE IMPROVE-IT : BÉNÉFICE DE L'AJOUT D'ÉZÉTİMIBE À UNE STATINE POUR PRÉVENIR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES COMMENTAIRES DE LA SOCIÉTÉ BELGE D'ATHÉROSCLÉROSE / BELGIAN LIPID CLUB

O.S. Descamps, G. De Backer, A.J. Scheen, J.L. Balligand,  
J. Ducobu, R.P. Radermecker, E.R. Rietzschel, L.F. Van Gaal,  
M. Langlois ..... 692

### 22<sup>e</sup> JOURNÉE DE CARDIOLOGIE - OCTOBRE 2014 "L'INSUFFISANCE CARDIAQUE"

#### BIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Th. Muller ..... 702

#### INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION PRÉSERVÉE

A.C. Pouleur ..... 707

#### LES INDISPENSABLES DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

O. Gurné ..... 709

### PROPOSER DES SÉANCES DE REVALIDATION CHEZ UN INSUFFISANT CARDIAQUE ?

D. Vancraeynest ..... 711

## 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, G. OLDENHOVE,  
A. PASQUET, D. VANTHUYNE  
▶ Bureau de la Commission  
d'Enseignement Continu  
D. LAMY  
▶ Président de l'AMA-UCL  
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,  
M. DE VISSCHER † 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	PH. HANTSON	R. OPSOMER
B. BOLAND	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
Y. BOUTSEN	J.J. HAXHE	V. PREUMONT
CH. BROHET	M.P. HERMANS	C. REYNAERT
E. COCHE	F. HOUSSIAU	D. RODENSTEIN
I. COLIN	J. JAMART	PH. SELVAIS
CH. DAUMERIE	P. LALOIX	E. SOKAL
L. DELAUNOIS,	M. LAMBERT	C. SWINE
C. DELCOURT	J. LEBACQ	D. TENNSTEDT
O. DESCAMPS	CH. LEFEBVRE	J.P. THISSEN
O. DEVUYST	B. LENGELLE	B. TOMBAL
S.N. DIOP	J. LONGUEVILLE	J. VANKALCK
J. DONCKIER	A. LUTS	D. VANPEE
CH. DREZE	D. MAITER	D. VANTHUYNE
A. FERRANT	J.M. MALOTEAUX	G. VERELLEN
J.L. GALA	L. MAROT	L. WILMOTTE
A. GEUBEL	J.L. MEDINA	J.C. YOMBI
P. GIANELLO	M. MELANGE	
M. GRAF	D. MOULIN	

## 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)

- Étudiants, 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](mailto: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](mailto:jean.pierre.felix@skynet.be)

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

## [www.louvainmedical.be](http://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<sup>er</sup> et 2<sup>es</sup> années.

## ÉDITEUR RESPONSABLE

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

## COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

**GÉO-LOCALISATION DE DÉFIBRILLATEURS CARDIAQUES  
EXTERNES SUR SYSTÈMES ANDROÏDES (TABLETTES,  
SMARTPHONES)**

Ch. Scavée, Fr. Van de Casseye ..... 713

**CAS CLINIQUES**

**UNE CAUSE INATTENDUE DE MAJORATION DE LA TSH**

S Martin, F Perikel, JP Martinet, E Delgrange ..... 717

**UNUSUAL PRESENTATION OF BILATERAL NECROTIZING FASCIITIS  
IN THREE CHILDREN DURING THE SAME PERIOD IN BELGIUM**

C. Karastathi, D. Bulckaert, I. de Mey, L. Cifci, M. Goyette,  
A. Lafosse, B. Bayet, Th. Detaille, N. Najafi, V. Van Gorp,  
A. de Selys, I. Hubloue, J. Vanclaire, D. Van der Linden ... 723

**DIRECTIVES** ..... 733



**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](mailto:communication-externe-saintluc@uclouvain.be)





# EFEXOR-EXEL® \*

37,5mg x 7 gélules à lib. prol.*	€ 6,83
75mg x 28 gélules à lib. prol.	€ 10,91
75mg x 56 gélules à lib. prol.	€ 21,09
75mg x 98 gélules à lib. prol.	€ 35,20
150mg x 28 gélules à lib. prol.	€ 19,61
150mg x 56 gélules à lib. prol.	€ 34,03
150mg x 98 gélules à lib. prol.	€ 54,99

## La marque originale à bas prix



Commandez vos échantillons et vos brochures patients sur [www.pfizerpro.be](http://www.pfizerpro.be)



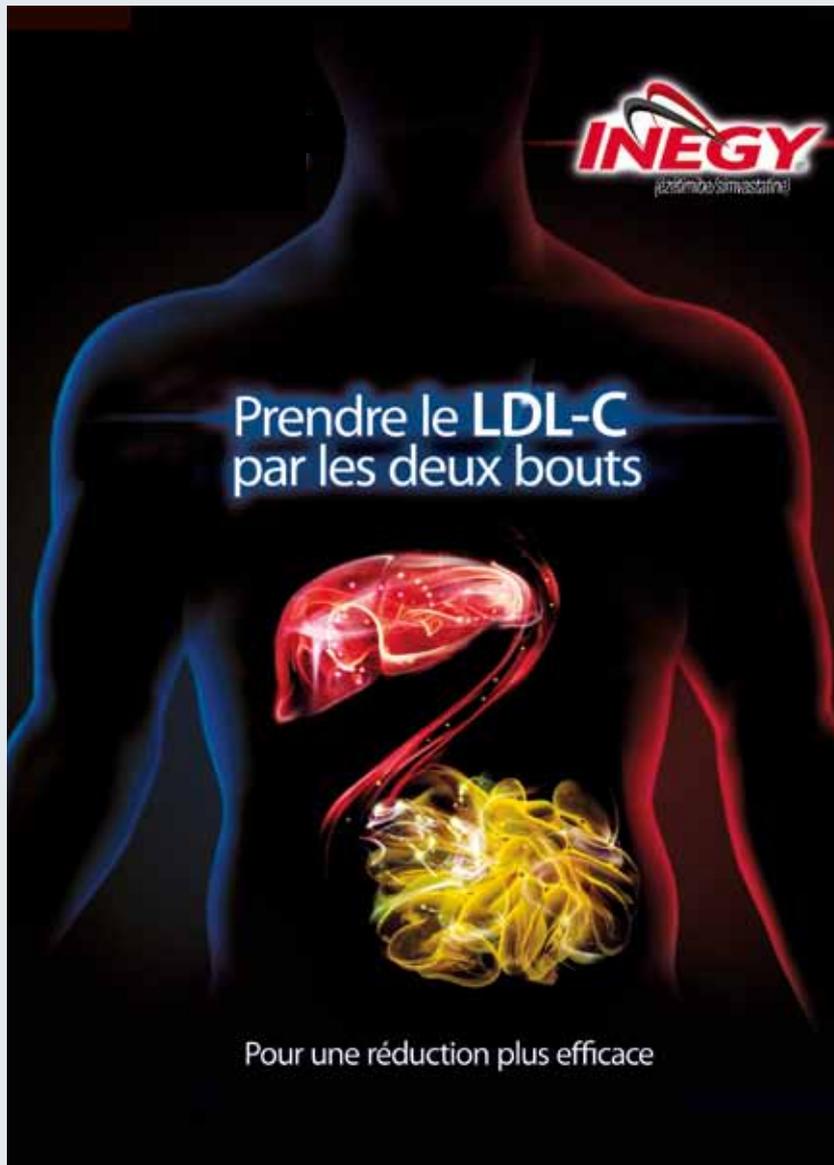
Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Efexor-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. Efexor-Exel 75 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-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. Efexor-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. Efexor-Exel 75 mg : Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4. DONNEES CLINIQUES 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 permettraient 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. **Trouble panique** Il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie 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. **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 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 ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération prolongée peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération prolongée de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés 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 sphérides qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphérides 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'hypersudation (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, <1/100), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/1000, <1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique** Fréquence indéterminée: Thrombocytopénie, 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, psychomotricité, Syncope, Myoclonies, Troubles de la coordination et de l'équilibre. Rare: dysgueuse. Fréquence indéterminée: Convulsions. Syndrome Neuroleptique Malin (SNM), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidales incluant dystonie et dyskésie, Dyskésie 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 médiastinales** 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: Hypersudation (incluant sueurs nocturnes). Peu fréquent: Angio-oedème, Réaction de photosensibilité, Erythème, Eruption, Alopecie. Fréquence indéterminée: Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire. **Affections musculosquelettiques** 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'hostilité 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. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE422003. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002, Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998. **Date du dernier renouvellement** : 20/10/2009. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 04/2014. Sur prescription médicale.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** INEGY® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, ou 10 mg/80 mg comprimés  
**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg de simvastatine. Excipient : Chaque comprimé d'INEGY 10 mg/10 mg contient 58,2 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé d'INEGY 10 mg/20 mg contient 126,5 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé d'INEGY 10 mg/40 mg contient 262,9 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé d'INEGY 10 mg/80 mg contient 535,3 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.  
**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Comprimés blancs à blanc crème, en forme de gélule, avec « 311 », « 312 », « 313 », ou « 315 » sur une face.  
**4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** **Hypercholestérolémie** INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : • patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, • patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Un effet bénéfique d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (FHh)** INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une FHh. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphaérèse des LDL).  
**4.2 Posologie et mode d'administration** **Hypercholestérolémie** Pendant toute la durée du traitement par INEGY, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. Voie d'administration orale. La posologie d'INEGY est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour administrés le soir. Tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans tous les états membres. La posologie usuelle est de 10/20 mg ou 10/40 mg une fois par jour le soir. La posologie de 10/80 mg est uniquement recommandée chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, et n'ayant pas atteint le résultat requis et lorsque le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le taux de LDL-cholestérol, les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte en début de traitement ou lors de l'ajustement de posologie. La posologie d'INEGY doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'INEGY (voir rubrique 5.1 Tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaires, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines. INEGY peut être pris pendant ou en dehors des repas. Le comprimé ne doit pas être cassé. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie initiale recommandée d'INEGY chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10/40 mg par jour administrés le soir. La dose de 10/80 mg n'est recommandée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels (voir ci-dessous, rubriques 4.3 et 4.4). Chez ces patients, INEGY peut être utilisé comme traitement adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (exemple : aphaérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Administration en association avec d'autres médicaments** L'administration d'INEGY se fera soit  $\geq$  2 heures avant ou  $\geq$  4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. En association avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil, ou du diltiazem, la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5). En association avec de la niacine à doses hypolipémiantes ( $\geq$  1 g/jour), la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Utilisation chez le sujet âgé** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2). **Utilisation chez l'enfant et l'adolescent** Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste. Adolescents  $\geq$  10 ans (puberté : garçons = stade II et plus de l'échelle de Tanner ; jeunes filles 1 an au moins après l'apparition des premières règles) : l'expérience clinique chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) est limitée. La dose initiale recommandée est 10 mg/10 mg une fois par jour le soir. La posologie recommandée est de 10 mg/10 mg jusqu'à la dose maximale de 10 mg/40 mg par jour (voir sections 4.4 et 5.2). Enfants  $\leq$  10 ans : INEGY n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 10 ans, du au manque de données sur la tolérance et l'efficacité (voir section 5.2). L'expérience chez les enfants pré-pubères est limitée. **Utilisation chez l'insuffisant hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par INEGY n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (score de Child Pugh  $>$  9) (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Utilisation chez l'insuffisant rénal** Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé  $>$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez les patients insuffisants rénaux chroniques ayant un débit de filtration glomérulaire estimé  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dose recommandée d'INEGY est de 10 mg/20 mg, une fois par jour le soir (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Les posologies supérieures devront être instaurées avec précaution. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à l'ézétimibe, à la simvastatine, ou à l'un des constituants du médicament. Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6). Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexplicquée des transaminases sériques. Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, érythromycine, clarithromycine, tétracycline, inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. nelfinavir) bocoprévir, télaprévir et néfazodone) (voir rubriques 4.4 et 4.5). Administration concomitante de gemfibrozil, de ciclosporine ou de danazol (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.4 Effets indésirables** La sécurité d'emploi d'INEGY (équivalente à l'association ézétimibe/simvastatine) a été évaluée chez environ 12 000 patients dans les études cliniques. Les événements indésirables sont classés par ordre de fréquence, selon l'ordre suivant : Très fréquent ( $\geq$  1/10) Fréquent ( $\geq$  1/100,  $<$  1/10) Peu fréquent ( $\geq$  1/1 000,  $<$  1/100) Rare ( $\geq$  1/10 000,  $<$  1/1 000) Très rare ( $<$  1/10 000) y compris les cas isolés. Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par INEGY (N = 2 404) et à une incidence plus grande que le placebo (N = 1 340). **Effets indésirables avec INEGY à une plus grande incidence que le placebo** Classes de systèmes d'organes **Investigations** : Effets indésirables : Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation des CPK Fréquence : Fréquent Effets indésirables : Augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'uricémie, augmentation de la  $\gamma$ -glutamyl transférase, augmentation de l'INR, présence de protéine dans les urines, diminution de poids Fréquence : Peu fréquent **Affections du système nerveux** : Effets indésirables : Etourdissements, maux de tête Fréquence : Peu fréquent **Affections gastro-intestinales** : Effets indésirables : Douleurs abdominales, gêne abdominale, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements Fréquence : Peu fréquent **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Effets indésirables : Prurit, rash Fréquence : Peu fréquent **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Effets indésirables : Arthralgie, crampes musculaires, faiblesse musculaire, gêne musculo-squelettique, douleurs cervicales, douleurs des extrémités Fréquence : Peu fré-

quent **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Effets indésirables : Asthénie, fatigue, malaise, œdème périphérique Fréquence : Peu fréquent **Affections psychiatriques** : Effets indésirables : Troubles du sommeil Fréquence : Peu fréquent Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par INEGY (N = 9 595) et à une incidence plus grande que les statines administrées seules (N = 8 883). **Effets indésirables avec INEGY à une plus grande incidence que les statines** Classes de systèmes d'organes **Investigations** : Effets indésirables : Augmentation des ALAT et/ou ASAT Fréquence : Fréquent Effets indésirables : Augmentation de la bilirubinémie, augmentation des CPK, augmentation de la  $\gamma$ -glutamyl transférase Fréquence : Peu fréquent **Affections du système nerveux** : Effets indésirables : Maux de tête, paresthésies Fréquence : Peu fréquent **Affections gastro-intestinales** : Effets indésirables : Météorisme abdominal, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, reflux gastro-œsophagien, vomissements Fréquence : Peu fréquent **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Effets indésirables : Prurit, rash, urticaire Fréquence : Peu fréquent **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Effets indésirables : Myalgie Fréquence : Fréquent Effets indésirables : Arthralgie, douleurs dorsales, crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique, douleurs des extrémités Fréquence : Peu fréquent **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Effets indésirables : Asthénie, douleur à la poitrine, fatigue, œdème périphérique Fréquence : Peu fréquent **Affections psychiatriques** : Effets indésirables : Insomnie Fréquence : Peu fréquent **Population pédiatrique : 10 à 17 ans** Dans une étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT ( $\geq$  3 x LSN, consécutivement) ont été observées chez 3 % (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, versus 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des CPK ( $\geq$  10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Cet essai n'avait pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares. **Patients insuffisants rénaux chroniques** Dans l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (voir rubrique 5.1), chez plus de 9 000 patients traités recevant INEGY 10 mg/20 mg 1 fois par jour (n = 4 650) ou du placebo (n = 4 620), les profils de sécurité ont été comparables pendant une période de 4,9 années (médiane). Dans cet essai, seuls les effets indésirables graves et les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été rapportés. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables étaient comparables (10,4 % chez les patients traités par INEGY, et 9,8 % chez ceux traités par placebo). L'incidence d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse était de 0,2 % chez les patients traités par INEGY et de 0,1 % chez ceux traités par placebo. L'incidence des élévations persistantes des transaminases sériques ( $>$  3 x LSN) était de 0,7 % des patients traités par INEGY comparé à 0,6 % de ceux traités par placebo (voir rubrique 4.8). Dans cet essai, il n'y a pas eu d'augmentation significative des effets indésirables pré-spécifiés, tels que cancer (9,4 % pour INEGY et 9,5 % pour le placebo), hépatite, cholécystectomie ou complication de calculs biliaires ou de pancréatite. **Valeurs biologiques** Dans les études cliniques conduites en association, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT  $\geq$  3 x LSN, consécutives) étaient de 1,7 % pour les patients traités par INEGY. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, les valeurs reviennent à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Des élévations cliniquement significatives des CPK ( $\geq$  10 x LSN), ont été observées chez 0,2 % des patients traités par INEGY. **Depuis la commercialisation** De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'INEGY ou au cours des essais cliniques ou depuis la commercialisation des composants d'INEGY. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : thrombocytopénie ; anémie. **Affections du système nerveux** : neuropathie périphérique ; troubles de la mémoire. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux ; dyspnée, maladies interstitielles pulmonaires (voir rubrique 4.4). **Affections gastro-intestinales** : constipation ; pancréatite ; gastrite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie ; érythème multiforme ; réactions d'hypersensibilité, incluant rash, urticaire, et très rarement, anaphylaxie, angio-œdème. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : crampes musculaires ; myopathie\* (dont myosite)/rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4), tendinopathies, parfois compliquées d'une rupture. \* Dans une étude clinique, des atteintes musculaires sont apparues fréquemment chez des patients traités par 80 mg/

INEGY 10/20 mg x 98 comp.	€ 147,00
INEGY 10/40 mg x 98 comp.	€ 171,50
INEGY 10/80 mg x 98 comp.	€ 181,30



jour de simvastatine, comparé aux patients traités par 20 mg/jour (1,0 % vs 0,02 %, respectivement) (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : perte de l'appétit Affections vasculaires : bouffées de chaleur, hypertension **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur Affections hépatobiliaires : hépatite/ictère ; insuffisance hépatique fatale et non fatale ; lithiase biliaire ; cholécystite. Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonctionnement érectile. **Affections psychiatriques** : dépression, insomnie. Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains des éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise. **Valeurs biologiques** : élévation des phosphatases alcalines ; anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques. Des élévations des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont la simvastatine. De rares cas de déficience cognitive ont été rapportés (tels que perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles mnésiques, confusion) associés au traitement par statine, dont la simvastatine. Les cas rapportés sont généralement non graves, et réversibles après arrêt du traitement par statine, avec des délais variables d'apparition des symptômes (de 1 jour à des années) et de disparition des symptômes (moyenne de 3 semaines). Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : • Troubles du sommeil, dont cauchemars • Dysfonctionnement sexuel • Diabète : la fréquence sera basée sur la présence ou l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun  $>$  5,6 mmol/L, IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, triglycérides élevés, antécédent d'hypertension). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road UK-Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni 8. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 10 mg/10 mg flacon : BE28628 10 mg/10 mg plaquette : BE286291 10 mg/20 mg flacon : BE286307 10 mg/20 mg plaquette : BE286316 10 mg/40 mg flacon : BE286325 10 mg/40 mg plaquette : BE286334 10 mg/80 mg plaquette : BE286343 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** 02.10.2006 **10. DATE DE MISE A JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE** La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est : 12/2012 Mode de délivrance : sur prescription médicale.

04/2014 CARD-1109646-0000

► **PLACE DE LA CANAGLIFLOZINE (INVOKANA®), UN NOUVEL INHIBITEUR SGLT2 DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2**

M. Buysschaert

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 686-691

La palette des médicaments antihyperglycémiques dans le diabète de type 2 s'est récemment enrichie d'une nouvelle classe thérapeutique, les gliflozines. Leur effet hypoglycémiant repose sur leur capacité d'inhibition des SGLT2 (pour Co-transporteurs sodium-glucose de type 2), responsables physiologiquement de la réabsorption tubulaire de glucose. Il s'ensuit une glycosurie (par abaissement du seuil rénal) qui contribue, dans le diabète de type 2, à une amélioration du profil glycémique. Le mode d'action original des gliflozines, indépendant de l'insuline, permet, en parallèle, une perte de poids et une réduction de la tension artérielle, essentiellement systolique. La canagliflozine (Invokana®) est la première gliflozine disponible en Belgique.

Nous proposons dans cet article une revue exhaustive de la littérature qui met en évidence, sous canagliflozine (100 ou 300 mg par jour), dans des études contrôlées de 24 à 104 semaines, une diminution significative de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport au placebo ainsi que, *versus* les comparateurs actifs, une supériorité statistique (à la dose de 300 mg) par rapport à la sitagliptine ou au glimepiride. On retrouve, sous canagliflozine, les bénéfices en termes de perte pondérale et de tension artérielle. Les effets secondaires sont essentiellement des infections génitales mycosiques ou urinaires basses (de degré très modéré) ainsi que, plus rarement, d'éventuels symptômes de diurèse osmotique et/ou de déplétion volémique, chez les sujets à risque. L'hypoglycémie ne survient qu'en association avec un insulino-stimulant et/ou une insulinothérapie. L'Invokana® trouve donc logiquement une place à part entière dans le traitement du diabète de type 2, sauf en présence d'une insuffisance rénale (filtration glomérulaire inférieure à 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), qui atténue son efficacité.

► **ÉTUDE IMPROVE-IT : BÉNÉFICE DE L'AJOUT D'ÉZÉTİMIBE À UNE STATINE POUR PRÉVENIR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES COMMENTAIRES DE LA SOCIÉTÉ BELGE D'ATHÉROSCLÉROSE / BELGIAN LIPID CLUB**

O.S. Descamps, G. De Backer, A.J. Scheen, J.L. Balligand, J. Ducobu, R.P. Radermecker, E.R. Rietzschel, L.F. Van Gaal, M. Langlois

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 692-701

L'étude IMPROVE-IT démontre, chez des patients en post syndrome coronaire aigu, que la combinaison de l'ézétimibe 10 mg à la simvastatine 40 mg permet de réduire significativement les événements cardiovasculaires en comparaison à la simvastatine 40 mg en monothérapie. Il s'agit de la première étude d'intervention qui démontre un bénéfice clinique supplémentaire de l'ajout à une statine d'un agent hypolipémiant d'une autre classe thérapeutique (celle des inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, à laquelle appartient, l'ézétimibe). Cette étude répond en plus à plusieurs questions restées jusque-là sans réponse, à savoir que diminuer le LDL-C largement en dessous de 70 mg/dl (proche de 50 mg/dl) permet encore de réduire davantage et de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires (« even lower is even better ») et que l'ézétimibe est efficace et sûr à long terme. Cet essai réaffirme également « l'hypothèse du LDL-C », selon laquelle réduire le LDL-C est efficace pour diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires. De ce fait, les implications cliniques vont bien au-delà de la population étudiée dans le cadre de cette étude.

► **BIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

Th. Muller

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 702-706

L'ANP (atrial natriuretic peptide) et le BNP (brain natriuretic peptide) sont sécrétés de façon prédominante par le cœur en réponse à un stress hémodynamique déclenché par une surcharge en volume ou pression. Le BNP ou le NT-proBNP (fragment N terminal du BNP) sont les biomarqueurs les plus populaires et constituent une aide pour conforter le jugement clinique. Ils présentent un intérêt pour la stadification, le pronostique, le monitoring thérapeutique. Ces biomarqueurs sont influencés par l'âge, la fonction rénale, le sexe et l'obésité.

## ► INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION PRÉSERVÉE

A.C. Pouleur

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 707-708

L'insuffisance cardiaque est un problème important et, dans 50% des cas, la fonction ventriculaire gauche est préservée (HFpEF). Le diagnostic repose sur 4 conditions cliniques, échocardiographiques et biologiques. L'HFpEF est souvent associée à des comorbidités. Il n'y a pas de traitement actuellement prouvé.

## ► LES INDISPENSABLES DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

O. Gurné

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 709-710

L'insuffisance cardiaque est un problème important. Elle regroupe l'insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche préservée (HFpEF) et à fonction réduite (HFrEF). Le traitement de l'insuffisance cardiaque est basé sur des guidelines. Les recommandations européennes de 2012 sont claires pour l'HFrEF avec l'utilisation d'IEC et de beta-bloquants comme pierre angulaire du traitement, alors que le traitement de l'HFpEF est essentiellement basé sur la correction des facteurs de risque.

## ► PROPOSER DES SÉANCES DE REVALIDATION CHEZ UN INSUFFISANT CARDIAQUE ?

D. Vancraeynest

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 711-712

La revalidation cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques permet une amélioration de leur capacité physique, de leurs symptômes et de leur qualité de vie. On assiste également à une diminution de la mortalité, ainsi que des événements cardio-vasculaires, incluant les hospitalisations.

## ► GÉO-LOCALISATION DE DÉFIBRILLATEURS CARDIAQUES EXTERNES SUR SYSTÈMES ANDROÏDES (TABLETTES, SMARTPHONES)

Ch. Scavée, Fr. Van de Casseye

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 713-716

La mort subite cardiaque reste un réel problème de santé publique en Belgique. Le pronostic des victimes est directement corrélé à la mise en œuvre rapide de « la chaîne de survie ». De plus en plus de défibrillateurs automatiques externes sont disponibles dans les lieux publics ou privés. Malgré l'obligation d'installer une signalétique spécifique pour indiquer leur présence, ils sont souvent peu connus du public. La Ligue Cardiologique propose gratuitement une application informatique pour systèmes androïdes qui permet de géo localiser les défibrillateurs automatiques externes disponibles sur le terrain belge.

## ► UNE CAUSE INATTENDUE DE MAJORATION DE LA TSH

S Martin, F Perikel, JP Martinet, E Delgrange

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 717-722

La cause la plus fréquente d'hypothyroïdie est la thyroïdite chronique auto-immune. L'hypothyroïdie est dite réfractaire au traitement par thyroxine lorsque la TSH reste élevée malgré une dose dépassant 2,5 µg/kg/j. Dans ce cas, le clinicien sera le plus souvent face à un défaut de compliance ou d'absorption intestinale de la thyroxine. Nous rapportons le cas d'une patiente substituée pour une thyroïdite chronique auto-immune et dont la dose de thyroxine a été majorée devant une élévation de la TSH, finalement attribuable à l'apparition d'une insuffisance sur-rénalienne dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune. La substitution thyroïdienne, excessive, a failli précipiter une crise addisonienne.

## ► UNUSUAL PRESENTATION OF BILATERAL NECROTIZING FASCIITIS IN THREE CHILDREN DURING THE SAME PERIOD IN BELGIUM

C. Karastathi, D. Bulckaert, I. de Mey, L. Cifci, M. Goyette, A. Lafosse, B. Bayet, Th. Detaille, N. Najafi, V. Van Gorp, A. de Selys, I. Hubloue, J. Vanclaire, D. Van der Linden

*Louvain Med.* 2014; 133 (10): 723-732

Necrotizing fasciitis (NF) is a rare, rapidly progressive, and life-threatening bacterial infection of the fascia and subcutaneous cellular tissues. NF's most prominent clinical sign is severe pain, which is out of proportion with the physical examination findings, in a context of inflammatory syndrome. We report three NF cases caused by Group A beta-hemolytic streptococci (GABHS) in immune-competent children, with bilateral expression and occurring within a 3-month period in Brussels.

## INFOS PRATIQUES

### ABONNEMENT

Etudiants, jeunes promus, Maccs . 55 € TVAC  
Médecins ..... 110 € TVAC  
Cotisations déductibles fiscalement

à verser au compte 310-0394004-76 de Louvain  
Médical, communication « abonnement 2015 »  
IBAN Papier : BE91 3100 3940 0476  
IBAN Electronique : BE91310039400476  
BIC : BBRUBEBB

### DONS

A verser à La Fondation Louvain,  
communication « Don Louvain Médical »  
BE29 2710 3664 0164 - BIC : GEBABEBB  
Les dons de 40 € ou plus donnent droit à une  
réduction d'impôt.

### CONTACT

Isabelle Istasse  
Av E. Mounier 52/B1.52.14  
B-1200 Bruxelles - Belgique  
Tél. : 02-764 52 65 - Fax : 02-764 52 80  
Isabelle.Istasse@uclouvain.be  
www.louvainmedical.be

Président : Martin Buyschaert  
Trésorier : Daniel Vanthuyne  
Rédacteur en chef : Cédric Hermans

## LOUVAIN MÉDICAL

## A BESOIN DE VOUS

Que vous soyez

- Médecin actif
- Médecin retraité
- Assistant
- Étudiant
- Parent

Adhérez à nos objectifs

Unissons nos synergies pour garantir l'avenir de la Revue  
Restons ouvert à l'actualité médicale pour une pratique  
d'excellence

**SOUTENEZ-NOUS POUR QUE NOUS PUISSONS  
CONTINUER À VOUS OFFRIR LA QUALITÉ ET LA  
RIGUEUR SCIENTIFIQUE DE NOS ARTICLES**

**EN VOUS ABONNANT OU EN FAISANT UN DON**



*“Le vrai pouvoir,  
c'est la connaissance”*

Présentation	Prix public
Invokana 300mg (30 comprimés)	87,80€
Invokana 300mg (90 comprimés)	197,75€
Invokana 100mg (30 comprimés)	61,11€
Invokana 100mg (90 comprimés)	134,93€

# INVOKANA® 300MG: BAISSE STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVE PLUS ÉLEVÉE DE L'HBA1c EN COMPARAISON À LA SITAGLIPTINE 100 MG<sup>1-3</sup>

**Invokana®**  
comprimés canagliflozine  
**PENSER AUTREMENT, AGIR DIFFÉREMENT.**

▼ 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:** Invokana 100 mg ou 300 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 100 mg ou 300 mg de canagliflozine. **Excipients (à effet notoire):** Chaque comprimé contient 39,2 mg ou 117,78 mg de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). 100 mg. Comprimé jaune, en forme de gélule, d'environ 11 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 100 » sur l'autre face. 300 mg. Comprimé blanc, en forme de gélule, d'environ 17 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 300 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques:** Invokana est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique. **En monothérapie:** Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. **En association:** En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le DFGe est  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr  $\geq 60$  mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour par voie orale. Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la diurèse initiale induite par la canagliflozine présente un risque. Chez les patients présentant des signes de déplétion volumétrique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémisants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques Effets indésirables). **Patients âgés ( $\geq 65$  ans):** La fonction rénale et le risque de déplétion volumétrique doivent être pris en compte. **Patients atteints d'insuffisance rénale:** Chez les patients avec un DFGe compris entre 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la ClCr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr est inférieure à 45 mL/min (voir rubriques Effets indésirables). La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IR) ou les patients sous dialyse, en raison d'un manque d'efficacité attendue chez ces patients. **Patients atteints d'insuffisance hépatique:** Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 139 patients traités par la canagliflozine 100 mg et 3 506 patients traités par la canagliflozine 300 mg, ayant reçu le médicament au cours de neuf études cliniques de phase 3, contrôlées, en double aveugle. L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse pooled (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées versus placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à la metformine, à la metformine + sulfamide hypoglycémiant et à la metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez  $\geq 0,5\%$  de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7% des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5% des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées versus placebo et versus comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables (voir tableau 1) (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Tableau des effets indésirables:** Les effets indésirables présentés dans le tableau 1 sont issus des analyses pooled des quatre études contrôlées versus placebo de 26 semaines (n = 2 313) décrites ci-dessus. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence sont définies dans la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à < 1/10), peu fréquent ( $\geq 1/1 000$  à < 1/100), rare ( $\geq 1/10 000$  à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 - Fréquence des effets indésirables (MedDRA) dans les études contrôlées versus placebo de 26 semaines (Classe de systèmes d'organes: Fréquence: Effet indésirable). Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent:** Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant. **Peu fréquent:** Déshydratation\*. **Affections du système nerveux: Peu fréquent:** Sensation vertigineuse posturale\*, Syncope\*. **Affections vasculaires: Peu fréquent:** Hypotension\*, Hypotension orthostatique\*. **Affections gastro-intestinales: Fréquent:** Constipation, Soif, Nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent:** Éruption cutanée, Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques: Peu fréquent:** Fracture osseuse\*. **Affection du rein et des voies urinaires: Fréquent:** Polyurie ou pollakiurie\*, Infection des voies urinaires\*. **Affections des organes de reproduction et du sein: Très fréquent:** Candidose vulvovaginale\*\*\*, Fréquent: Balanite ou balanoposthite\*\*\*. **Investigations: Fréquent:** Dyslipidémie, Hématocrite augmenté\*\*\*. **Peu fréquent:** Créatininémie augmentée\*\*\*, Urémie augmentée\*\*\*, kaliémie augmentée\*\*\*, Phosphatémie augmentée\* (\*: Liées à une déplétion volumétrique; voir rubrique 4.4. \*\* Voir rubrique 4.4. \*\*\* Voir profil de données de sécurité des études pivot individuelles (y compris les études mesurant chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients plus âgés [ $> 55$  ans à  $< 80$  ans]), les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau. b: Soif inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie. c: Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire. d: L'effet indésirable fracture osseuse a été rapporté respectivement dans 0,7% et 0,6% des cas pour canagliflozine 100 mg et 300 mg respectivement, par rapport à 0,3% pour le placebo. Voir la rubrique fracture osseuse ci-dessous pour des informations complémentaires. e: Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire. f: Infection des voies urinaires inclut les termes infection des voies urinaires, cystite, infection rénale et sepsis urinaire. Concernant l'infection rénale ou le sepsis urinaire, il n'a pas été observé de déséquilibre entre les patients sous canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. g: Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique. h: Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à Candida et infection génitale fongique. i: Le pourcentage moyen d'augmentation par rapport à la valeur initiale pour canagliflozine 100 mg et 300 mg versus placebo, était respectivement de 3,4% et 5,2% versus 0,9% pour le cholestérol total; 9,4% et 10,3% versus 4,0% pour le HDL-cholestérol; 5,7% et 9,3% versus 1,3% pour le LDL-cholestérol; 2,2% et 4,4% versus 0,7% pour le cholestérol non-HDL; 2,4% et 0,0% versus 7,6% pour les triglycérides. j: La variation moyenne de l'hémocritique par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,4% et 2,5% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparée à 0,0% pour le placebo. k: Le pourcentage moyen de variation de la créatinine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,8% et 4,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 1,5% pour le placebo. l: Le pourcentage moyen de variation de l'urémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 17,1% et 18,0% pour

canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 2,7% pour le placebo. m: Le pourcentage moyen de variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 0,5% et 1,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,6% pour le placebo. n: Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo.) **Description de certains effets indésirables: Effets indésirables liés à la déplétion volumétrique:** Dans les analyses pooled des quatre études contrôlées versus placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volumétrique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2% pour canagliflozine 100 mg, 1,3% pour canagliflozine 300 mg et 1,1% pour le placebo. Dans les deux études contrôlées versus traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs. Dans l'étude cardiovasculaire dédiée, dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les incidences des effets indésirables liés à la déplétion volumétrique ont été de 2,8% avec canagliflozine 100 mg, 4,6% avec canagliflozine 300 mg et 1,9% avec placebo. Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse pooled à plus grande échelle (N = 9 439) a été menée chez des patients provenant de huit études de phase 3 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse pooled, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les incidences ont été de 3,2% avec canagliflozine 100 mg et 8,8% avec canagliflozine 300 mg, contre 4,7% dans le groupe contrôlé. Pour les patients avec un DFGe initial  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les incidences ont été de 4,8% avec canagliflozine 100 mg et 8,1% avec canagliflozine 300 mg, contre 2,6% dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les incidences ont été de 4,9% avec canagliflozine 100 mg et 8,7% avec canagliflozine 300 mg, contre 2,6% dans le groupe contrôlé (voir rubriques Posologie et mode d'administration). Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse pooled à plus grande échelle, les arrêts de traitements dus à des effets indésirables liés à la déplétion volumétrique et à des effets indésirables graves liés à la déplétion volumétrique n'ont pas augmentés avec la canagliflozine. **Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline:** La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4%) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, on a observé une hypoglycémie chez respectivement 49,3%, 48,2% et 36,8% des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo et une hypoglycémie sévère s'est produite chez respectivement 1,8%, 2,7% et 2,5% des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une hypoglycémie a été observée chez respectivement 4,1%, 12,5% et 5,8% des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Infections mycosiques génitales:** Une candidose vulvovaginale (incluant une vulvovaginite et une infection mycosique vulvovaginale) a été observée chez respectivement 10,4% et 11,4% des femmes traitées par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 3,2% chez les patients sous placebo. La plupart des candidoses vulvovaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement par canagliflozine. 2,3% des femmes sous canagliflozine ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7% des patients ont arrêté le traitement par canagliflozine en raison d'une candidose vulvovaginale (voir rubrique 4.4). Une balanite ou une balanoposthite à Candida a été observée chez respectivement 4,2% et 3,7% des hommes traités par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 0,6% chez les patients sous placebo. Chez les hommes sous canagliflozine, 0,9% ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble 0,5% des patients ont arrêté la canagliflozine en raison d'une balanite ou d'une balanoposthite à Candida. De rares cas de phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision. **Infections des voies urinaires:** La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg (respectivement 5,9% et 4,3%), comparativement à la fréquence observée sous placebo (4,0%). La plupart des infections ont été légères à modérées, sans augmentation de l'apparition des effets indésirables graves. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine. L'incidence des infections récidivantes n'a pas été augmentée sous canagliflozine. **Fracture osseuse:** Dans une étude cardiovasculaire menée chez 4 327 patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de fracture osseuse étaient respectivement de 1,6, 1,6 et 1,1 pour 100 patients-années d'exposition à 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et au placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclut une population diabétique générale d'environ 5 800 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôlé. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse. **Populations particulières: Patients âgés ( $\geq 65$  ans):** Dans une analyse pooled de huit études contrôlées versus placebo et/ou contrôlées versus comparateur actif, le profil de sécurité chez les patients âgés était généralement cohérent avec celui des patients plus jeunes. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volumétrique (comme les sensation vertigineuse posturale, l'hypotension orthostatique, l'hypotension), avec des incidences respectivement de 4,9%, 8,7% et 2,6% pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôlé. Des diminutions du DFGe (-3,6% et -5,2%) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôlé (-3,0%) (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Patients ayant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou ClCr < 60 mL/min):** Les patients avec un DFGe initial < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déplétion volumétrique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension), avec des incidences respectivement de 4,7%, 8,1% et 1,5% pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo (voir rubrique Posologie et mode d'administration). L'incidence globale de l'hyperkaliémie était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, avec des incidences de respectivement 7,5%, 12,3% et 8,1% pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo. En créatinine, ces augmentations de la kaliémie ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique. Des augmentations de la créatinémie de 10 à 11% et de l'urémie d'environ 12% ont été observées avec les deux doses de canagliflozine. La proportion de patients présentant des diminutions plus importantes du DFGe (> 30%) à tout moment pendant le traitement a été de respectivement 9,3%, 12,2% et 4,9% sous canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. À la fin de l'étude, 3,0% des patients traités par canagliflozine 100 mg, 4,0% des patients traités par canagliflozine 300 mg et 3,3% des patients traités par placebo ont présenté de telles diminutions. **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: Belgique, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ([www.afmps.be](http://www.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>. **Nature et contenu de l'emballage extérieur:** Plaquette thermoformée unitaire perforée en Polychlorure de vinyle/Aluminium (PVC/Alu). Présentations de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** 100 mg: EU/1/13/884/001 (10 comprimés), EU/1/13/884/002 (30 comprimés), EU/1/13/884/003 (90 comprimés), EU/1/13/884/004 (100 comprimés). 300 mg: EU/1/13/884/005 (10 comprimés), EU/1/13/884/006 (30 comprimés), EU/1/13/884/007 (90 comprimés), EU/1/13/884/008 (100 comprimés). **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 25/04/2014. - Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

1. INVOKANA Smc
2. Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANITATASU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 382(9896):341-50.
3. Lavalle-Gonzalez FJ et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013; 56(12):2582-92.

Internet: [www.janssenbelgium.be](http://www.janssenbelgium.be) • E-mail: [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com) • Téléphone: 0800-933-377

## 2015: UNE NOUVELLE ANNÉE DE MOBILISATION POUR LE LOUVAIN MÉDICAL

C. Hermans

Au cours de l'année 2014, les efforts ont été poursuivis pour valoriser notre revue à travers des articles de synthèse, la publication de recommandations pratiques, d'observations cliniques ainsi que la diffusion d'éditions spéciales. Ceci n'a été possible que moyennant la contribution assidue d'auteurs d'horizons multiples, étudiants, cliniciens et chercheurs animés par le souhait de partager leur expertise dans des articles de qualité.

Au titre de Rédacteur en Chef, je tiens à leur exprimer toute ma reconnaissance. Même si elle est source d'énorme satisfaction, la rédaction d'articles scientifiques demeure une entreprise très exigeante et ambitieuse, requérant du temps, de la concentration et de multiples ajustements jusqu'à la finalisation de la version définitive approuvée par les experts et mise en page par une équipe réactive et rigoureuse.

La rédaction d'articles destinés à notre revue est d'autant plus louable que celle-ci ne bénéficie actuellement pas d'une reconnaissance internationale dans Pub-Med. Malgré des efforts importants, les exigences de plus en plus strictes et compétitives pour obtenir cette visibilité ne sont pas encore satisfaites. Avec réalisme, l'objectif devrait toutefois pouvoir être atteint à court terme. Pour y parvenir, il s'agit de continuer à étoffer notre revue d'articles de qualité, originaux, dotés d'un résumé structuré et traduit en anglais parfait, soumis à l'analyse critique d'experts.

Dans cette perspective, je me permets de faire appel aux chercheurs et cliniciens-chercheurs pour qu'ils soumettent dans Louvain Médical, en complément de leurs articles originaux publiés dans les journaux internationaux spécialisés, des articles résumant leurs travaux ou soulignant leur impact pour la pratique clinique, générale ou spécialisée. Je fais aussi appel aux nombreux étudiants dont les observations cliniques et les mémoires de recherche clinique peuvent faire l'objet de publication, moyennant les encouragements, le soutien et la validation par leur promoteur. Je fais finalement appel à tous les médecins des Cliniques et du Réseau Santé Louvain qui, via leurs publications touchant toutes les disciplines, peuvent partager et faire rayonner leur expertise.

Au-delà des auteurs, ce sont aussi et surtout les lecteurs qui en 2015 continueront à déterminer le succès de la revue. De nombreuses initiatives ont été lancées pour promouvoir la revue parmi les étudiants, les médecins des cliniques et du Réseau Santé Louvain de même que parmi les nombreux médecins généralistes et spécialistes qui fidèles au cours des années continuent à soutenir le Louvain Médical par leur ré-abonnement.

Bien au-delà de cette réalité loco-régionale, c'est la dimension francophone de la revue qui doit être valorisée. À l'échelle globale, la Faculté de Médecine de l'UCL représente une des plus importantes Facultés par son nombre d'étudiants et son rayonnement. Le Louvain Médical doit être à la hauteur de cette réalité et contribuer à son succès en diffusant des articles médicaux rédigés en français.

Au cours de l'année 2015, notre revue devra également s'adapter de façon croissante à de nouvelles réalités économiques. Alors que le soutien du monde pharmaceutique en pleine mutation connaît des restrictions, il est important de maintenir l'équilibre financier de la revue à travers d'autres sources de financement. Le comité éditorial espère pouvoir compter sur la générosité des lecteurs et celle de grands mécènes à travers la Fondation Louvain qui a accepté de servir d'intermédiaire dans la recherche de fonds extérieurs.

Sans aucun doute, l'année 2015 sera une nouvelle année de mobilisation pour toutes celles et ceux qui nourrissent l'ambition de perpétuer et développer le Louvain Médical.

Professeur Cedric HERMANS  
Rédacteur en Chef

## PLACE DE LA CANAGLIFLOZINE (INVOKANA®), UN NOUVEL INHIBITEUR SGLT2 DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

M. Buysschaert

**La palette des médicaments antihyperglycémiant dans le diabète de type 2 s'est récemment enrichie d'une nouvelle classe thérapeutique, les gliflozines. Leur effet hypoglycémiant repose sur leur capacité d'inhibition des SGLT2 (pour Co-transporteurs sodium-glucose de type 2), responsables physiologiquement de la réabsorption tubulaire de glucose. Il s'ensuit une glycosurie (par abaissement du seuil rénal) qui contribue, dans le diabète de type 2, à une amélioration du profil glycémique. Le mode d'action original des gliflozines, indépendant de l'insuline, permet, en parallèle, une perte de poids et une réduction de la tension artérielle, essentiellement systolique. La canagliflozine (Invokana®) est la première gliflozine disponible en Belgique.**

**Nous proposons dans cet article une revue exhaustive de la littérature qui met en évidence, sous canagliflozine (100 ou 300 mg par jour), dans des études contrôles de 24 à 104 semaines, une diminution significative de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport au placebo ainsi que, versus les comparateurs actifs, une supériorité statistique (à la dose de 300 mg) par rapport à la sitagliptine ou au glimepiride. On retrouve, sous canagliflozine, les bénéfices en termes de perte pondérale et de tension artérielle. Les effets secondaires sont essentiellement des infections génitales mycosiques ou urinaires basses (de degré très modéré) ainsi que, plus rarement, d'éventuels symptômes de diurèse osmotique et/ou de déplétion volémique, chez les sujets à risque. L'hypoglycémie ne survient qu'en association avec un insulinoestimulant et/ou une insulinothérapie. L'Invokana® trouve donc logiquement une place à part entière dans le traitement du diabète de type 2, sauf en présence d'une insuffisance rénale (filtration glomérulaire inférieure à 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), qui atténue son efficacité.**

### INTRODUCTION

Le diabète sucré est aujourd'hui un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, d'une

part par sa prévalence qui ne cesse d'augmenter comme le confirme le dernier rapport de l'*International Diabetes Federation* en 2014 (la prévalence en Belgique est actuellement de 6.3 %) (1), et d'autre part par le développement de complications neurologiques et vasculaires en cas de contrôle glycémique insuffisant (2). Dans ce cadre, plusieurs travaux, en particulier la *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, ont démontré que ces complications chroniques pouvaient néanmoins être évitées grâce à une maîtrise glycémique au long cours (3,4). Celle-ci est donc devenue pour tout praticien un objectif de terrain incontournable.

La palette des médicaments permettant en 2014 de tendre dans le diabète de type 2 vers cet « idéal glycémique » (*a priori*, une hémoglobine glycatée [HbA<sub>1c</sub>] ≤ 7%, sauf contre-indication) s'est considérablement étoffée, autorisant le clinicien à individualiser (personnaliser) le traitement en fonction du contexte du patient, dans un souci permanent d'excellence glycémique, tout en évitant ses éventuels effets secondaires.

Très récemment, une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs des transporteurs SGLT2 (pour Sodium Glucose Co-transporter 2) (SGLT2-i) ou gliflozines, ont encore enrichi l'arsenal thérapeutique dans ce diabète de type 2.

Le but de l'article est de décrire et d'analyser les données de la littérature qui concernent spécifiquement la canagliflozine (Invokana®) et de situer sa place dans le diabète de type 2 au sein d'une démarche clinique et thérapeutique rationnelle.

### CONTEXTE PHYSIO(PATHO)LOGIQUE

En conditions physiologiques, le glucose sanguin est filtré par le glomérule rénal et réabsorbé dans les tubules proximaux. Ce mécanisme est essentiel, puisqu'il permet à l'organisme de conserver le glucose, substrat énergétique par excellence, en empêchant son élimination (son « gaspillage ») urinaire. Le seuil rénal (SR) du glucose est défini par sa

**MOTS-CLÉS** ► Canagliflozine, diabète de type 2, traitement, glycosurie, HbA<sub>1c</sub>, poids corporel, tension artérielle

capacité maximale de réabsorption tubulaire. Par exemple, un SR à 180 mg/dl (valeur normale) signifie que le rein est capable de réabsorber le glucose dès lors que la glycémie ne dépasse pas 180 mg/dl ; la glycosurie sera donc négative. À l’opposé, si la glycémie dépasse 180 mg/dl, il y a une « saturation » de la capacité de réabsorption du glucose et, en conséquence, une glycosurie. Ce sont les transporteurs SGLT2 présents dans la partie initiale des tubes contournés proximaux du cortex rénal qui sont essentiellement (pour 90%) responsables d’une réabsorption du glucose. Les SGLT1 sont des transporteurs de plus faible capacité présents dans une partie plus distale des tubes contournés et responsables de la réabsorption des 10% de glucose tubulaire résiduel (5).

En cas de diabète, il existe habituellement une augmentation importante de l’expression tubulaire des transporteurs SGLT2 avec comme corollaire une réabsorption accrue du glucose par le rein (ce qui est équivalent à une augmentation du SR à environ 250 mg/dl). Ce mécanisme « vicié » contribue *per se* à l’hyperglycémie chronique du diabétique (5).

## LES INHIBITEURS DES SGLT2, EN GÉNÉRAL

Les gliflozines inhibent les transporteurs SGLT2 et, en conséquence la réabsorption tubulaire de glucose. Ils réduisent donc le SR et favorisent ainsi une excrétion accrue de glucose dans les urines (de l’ordre de 70 g/j), avec en conséquence une réduction de la glycémie plasmatique (5). Cette glycosurie « artificielle » est automatiquement couplée à une perte calorique avoisinant 280 kcal/j.

Le mode d’action des gliflozines est donc très original par rapport à tous les médicaments hypoglycémisants conventionnels puisqu’elles agissent de manière « hyperglycémie-dépendante », et non plus « insulino-dépendante ». En d’autres termes, leur effet hypoglycémiant est ciblé sur le glucose sanguin et indépendant de la sécrétion et/ou de l’action de l’insuline. Par conséquent, au plus élevée est la glycémie plasmatique, au plus marquée sera l’action des SGLT2-i.

Une méta-analyse d’études à court et moyen terme, publiée en 2013 par Vasilikou *et al.* (6) confirme, sous gliflozines en monothérapie ou en thérapie combinée, une réduction globale de l’HbA<sub>1c</sub> de 0.66 % vs. le placebo et de 0.06 % vs. les comparateurs actifs ainsi qu’une perte pondérale d’environ 1.8 kg, et une diminution de la pression artérielle systolique (de l’ordre de 4.45 mmHg) et diastolique (de l’ordre de 1.75 mmHg) tant vs. le placebo que le comparateur actif (6). Il est intéressant de mentionner que cet effet hypotenseur est encore plus marqué en cas d’hypertension initiale mal contrôlée.

Il existe sous gliflozines en général (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) de modestes modifications du profil lipidique, caractérisées par une légère augmentation des taux des LDL (4.5 à 8% vs. placebo) et HDL-cholestérol (5 à 6% vs. placebo) et une réduction des triglycérides (5 à 8% vs. placebo) (8-10).

Sur le plan cardiovasculaire, les données préliminaires évaluant le risque global d’événements sous gliflozines vs. le placebo sont cependant très rassurantes et suggèrent même une réduction avec un odd ratio (OR) de 0.73 (6,9). Plusieurs études à long terme, dont CANVAS (pour *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), devraient demain confirmer la sécurité cardiovasculaire de cette classe de médicaments, qui paraît logique au vu des effets bénéfiques sur les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels (11).

Par ailleurs, quelques effets secondaires *a priori* mineurs ou modérés ont été rapportés. Les principaux sont des infections génitales mycosiques et urinaires, en particulier chez la femme, avec un OR (vs. placebo) de 3,50 et 1,34 respectivement (6). Les cas de pyélonéphrite n’ont été qu’exceptionnellement observés. D’autres résultats font mention d’anomalies biologiques ou cliniques très discrètes faisant suite à l’induction d’une diurèse osmotique par les gliflozines (7,8). Une augmentation transitoire de l’urée, et éventuellement de la créatinine plasmatique a été signalée, sans autre modification probante de l’ionogramme. Elle va de pair avec un léger déclin initial de la filtration glomérulaire qui est le plus souvent quasi totalement réversible. Dans ce même cadre, il a été rapporté chez quelques patients des symptômes de type soif, pollakiurie ou polyurie. Quant aux signes de déplétion volémique (déshydratation, hypotension [orthostatique]), ils sont rares et ne surviennent habituellement que chez des sujets âgés et/ou insuffisants rénaux, - qui constituent donc *a priori* des « non-indications » de ces médicaments.

## LA CANAGLIFLOZINE (AUX DOSES DE 100 MG OU 300 MG), EN PARTICULIER

Une palette d’études cliniques (très) récentes met en évidence l’efficacité remarquable de l’Invokana® comme traitement (isolé ou combiné) des sujets diabétiques de type 2 aux doses de 100 ou 300 mg/jour.

Les effets glycémiques de la canagliflozine sont indiqués dans le Tableau 1. Dès 2012, Steiniöf *et al.* observent, dans une cohorte de 584 sujets diabétiques mal contrôlés par mesures hygiéno-diététiques, une réduction significative de l’HbA<sub>1c</sub> après seulement 26 semaines d’administration de canagliflozine en monothérapie (-0.77 % [100 mg] ; -1.03 % [300 mg] vs. placebo). Ils observent que cet effet hypoglycém-

**Tableau 1. Principales études d'efficacité (HbA<sub>1c</sub>) de la canagliflozine dans le diabète de type 2 vs. placebo ou comparateur actif**

Auteurs	Année	n	Durée (semaines)	Traitement de fond	Comparateur	Doses (mg)		Δ HbA <sub>1c</sub> vs. baseline				
Stenlöf <i>et al.</i>	2012	584	26	hygiénodietétique	placebo	100		-0.77 <sup>+</sup>				
						300		-1.03 <sup>+</sup>				
Stenlöf <i>et al.</i>	2014	451	(26)+26	hygiénodietétique	(placebo/sitagliptine)	100		-0.81 <sup>++</sup>				
						300		-1.11 <sup>++</sup>				
Forst <i>et al.</i>	2014	342	26+26	metformine + pioglitazone	placebo	100	26 sem	-0.89 <sup>+</sup>				
								52 sem	-0.92 <sup>++</sup>			
						300	26 sem	-1.03 <sup>+</sup>				
							52 sem	-1.03 <sup>++</sup>				
Wilding <i>et al.</i>	2013	469	26+26	metformine + sulfamides	placebo	100	26 sem	-0.85 <sup>+</sup>				
								52 sem	-0.74 <sup>+</sup>			
						300	26 sem	-1.06 <sup>+</sup>				
							52 sem	-0.96 <sup>+</sup>				
Leiter <i>et al.</i>	2014	1450	104	metformine	glimepiride	100		-0.65				
						300		-0.74 <sup>°</sup>				
						glimepiride (6-8 mg)		-0.55				
Lavalle-Gonzalez <i>et al.</i>	2013	1284	26+26	metformine	placebo/sitagliptine	100	26 sem	-0.79 <sup>+</sup>				
								(1-->26 sem)	300	26 sem	-0.94 <sup>+</sup>	
									sitagliptine 100 mg	26 sem	-0.66 <sup>++</sup>	
									sitagliptine	100	52 sem	-0.73
										(26->52 sem)	300	52 sem
Scherthner <i>et al.</i>	2013	755	52	metformine + sulfamides	sitagliptine	300	52 sem	-1.03 <sup>°</sup>				
								sitagliptine 100 mg		-0.66		

<sup>+</sup> canagliflozine vs. placebo: statistiquement significatif

<sup>°</sup> supériorité statistique vs. comparateur actif

<sup>++</sup> non évalué statistiquement vs. sitagliptine

miant est encore plus marqué dans un sous-groupe de malades dont l'HbA<sub>1c</sub> initiale était supérieure à 10 % (-2.13 % [100 mg] et -2.56 % [300 mg]). Cette amélioration de l'HbA<sub>1c</sub> allait de pair chez tous les patients, avec une réduction significative des glycémies à jeun et postprandiale. Comme attendu, les auteurs mentionnent également pour l'ensemble des patients une perte pondérale (-2.2 % [100 mg] et -3.3 % [300 mg]) et une réduction de la tension artérielle systolique (-3.7 mmHg [100 mg] et -5.4 mmHg [300 mg]) et diastolique (-1.6 et -2.0 mmHg) vs. placebo (12). L'ensemble de ces résultats était confirmé après 52 semaines de traitement (13). À ce stade du suivi, 52.4 et 64.5 % des patients avaient une HbA<sub>1c</sub>

inférieure à 7 % sous 100 et 300 mg de canagliflozine respectivement (13).

D'autres auteurs retrouvent les mêmes observations clinique (diminution du poids ; diminution de la tension artérielle) et biologique (diminution de l'HbA<sub>1c</sub>) après 26 ou 52 semaines de traitement par canagliflozine (vs. placebo) chez des malades mal contrôlés par metformine et pioglitazone (14) ou metformine et sulfamides hypoglycémisants (15).

Quelques études ont comparé l'efficacité de la canagliflozine à celle des hypoglycémisants oraux conventionnels (Tableau 1). C'est ainsi que Leiter *et*

*al.*, dans une étude de 104 semaines, ont objectivé une supériorité statistique pour la canagliflozine 300 mg (HbA<sub>1c</sub> : -0.74 %) par rapport au glimepiride (HbA<sub>1c</sub> : -0.55 %) chez des malades déjà traités par metformine. Ils observent également vs. le glimepiride une valeur ajoutée de la canagliflozine en termes de perte pondérale et de réduction de la pression artérielle systolique (16). Dans la même ligne, Lavalle-Gonzalez *et al.* ont aussi démontré une supériorité statistique de la canagliflozine 300 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg après 52 semaines de traitement (HbA<sub>1c</sub> : -0.88 % vs. -0.73 %). Eux aussi retrouvent un bénéfice pondéral et tensionnel de la canagliflozine (100 et 300 mg) par rapport à la sitagliptine (17). L'article de Scherthaner *et al.*, publié dans *Diabetes Care* en 2013, illustre également une supériorité statistique de la canagliflozine (300 mg) vs. la sitagliptine en termes d'HbA<sub>1c</sub> (-1.03 vs. -0.66%). De plus, comme dans les études précédentes, les auteurs indiquent une perte de poids et une réduction de la tension artérielle systolique significativement plus importante sous canagliflozine que sous sitagliptine (18).

Il est intéressant de noter que des données comparables vs. placebo ont été objectivées après 26 semaines de canagliflozine dans une cohorte de 716 diabétiques de type 2 plus âgés (âge moyen : 63 ans) par Bode *et al.* (19). Chez les sujets (n=269) avec insuffisance rénale au stade 3 (eGFR : 30-50 ml), Yale *et al.* ont également observé une réduction plus modeste (mais significative) de l'HbA<sub>1c</sub> (-0.33 % [100 mg] ; -0.44 % [300 mg] ; -0.03 % [placebo]), sans qu'il n'y ait eu de détérioration de la fonction rénale au cours d'un suivi de 26 semaines (20).

À un autre stade du diabète de type 2, chez des sujets déjà traités par insuline, Matthews *et al.* ont aussi rapporté, au cours d'un suivi de 18 semaines (sous doses stables d'insuline avec ou sans hypoglycémifiants oraux), un bénéfice ajouté de la canagliflozine par rapport au placebo. Ils ont en effet observé, sous canagliflozine 100 et 300 mg/j vs. placebo, une réduction de l'HbA<sub>1c</sub> de 0.65 et 0.73% respectivement, une diminution de la glycémie à jeun de 1.3 et 1.6 mmol/l et une perte pondérale de 1.8 et 2.3 kg, allant aussi de pair avec un abaissement des chiffres tensionnels (21).

En résumé, il y a convergence de résultats pour mettre en relief les bénéfices de la canagliflozine aux doses de 100 et 300 mg en termes de contrôle glycémique, statut pondéral et tension artérielle (essentiellement systolique), par rapport à un placebo ou à des comparateurs actifs (glimepiride ; sitagliptine).

Les effets secondaires de la canagliflozine sont ceux décrits pour les gliflozines en général. Il s'agit d'abord d'infections génitales mycosiques (de l'ordre de 4 à 9 % chez l'homme et de 10 à 15 % chez la femme)

vs. placebo (0.6% et 3.2 %) (22). Il s'agit également, dans une moindre mesure, d'infections urinaires (4 à 8 %) (vs. 4 % sous placebo) (23). Ces infections très modérées cédaient rapidement à un traitement conventionnel. Les symptômes liés à la diurèse osmotique (2 à 7 % des patients vs. 0.8% sous placebo) et à la déplétion volémique (<2 %) étaient aussi habituellement mineurs (7). Ils n'ont d'ailleurs conduit à une interruption de traitement que chez moins de 1% des sujets avec signes de diurèse osmotique et chez aucun individu présentant des symptômes de déplétion volémique (7, 24). Enfin, dans la majorité des études, les hypoglycémies sous canagliflozine ont été rares et essentiellement attribuées à son association aux sulfamides et/ou à l'insuline. Dans ce contexte, il est d'ailleurs raisonnable d'envisager une éventuelle réduction des doses, en particulier d'insuline, lorsqu'un traitement par gliflozines est initié (6).

## PLACE ACTUELLE ET CONCLUSIONS

Eu égard à leur mode d'action, les gliflozines peuvent en théorie être introduites à tous les stades d'évolution du diabète et en association avec toutes les classes thérapeutiques, y compris l'insuline.

En pratique, en Belgique, l'Invokana® peut être prescrit en bithérapie à des patients avec HbA<sub>1c</sub> entre 7.0 et 9.0%, en association avec la metformine ou, en cas d'intolérance et de contre-indications à celle-ci, avec un sulfamide (ou le repaglinide) (Tableau 2). Elle peut également être prescrite en trithérapie et en combinaison avec une insuline basale associée à au moins un antidiabétique oral (Tableau 2). *A priori*, le traitement initié à la dose de 100 mg peut être augmenté à 300 mg après une période de six mois en cas de persistance d'un contrôle glycémique insuffisant (HbA<sub>1c</sub> entre 7.5 et 9.0%), si la fonction rénale le permet. Dans ce cadre, la canagliflozine ne doit pas être prescrite chez les diabétiques avec néphropathie de stade 3 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Un suivi de la fonction rénale est d'ailleurs recommandé chez les patients traités par SGLT2-i avec, en cas d'altération fonctionnelle (eGFR > 45, < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), l'administration d'une dose maximale de 100 mg et un arrêt de la médication en présence d'une eGFR < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. L'Invokana® n'est pas recommandée chez des malades déjà traités par diurétiques de l'anse ou à risque de déplétion volémique. La prudence s'impose donc chez les personnes âgées, en particulier au-delà de 75 ans.

En conclusion, l'Invokana®, par ses bénéfices métaboliques et cliniques, trouve sa place en 2014 dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. L'individualisation de l'approche thérapeutique devrait la situer essentiellement chez des patients diabétiques en surcharge pondérale, dont la filtration glomérulaire est supérieure à 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, en associa-

**Tableau 2. Conditions de remboursement de l'Invokana® en Belgique**

Chez des patients (≥ 18 ans) avec un eGFR > 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> et un diabète insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7.0 et 9.0%) par des mesures hygiéno-diététiques et un traitement préalable avec un antidiabétique oral ou une insuline basale	
Bithérapie	Avec la metformine Avec un sulfamide hypoglycémiant ou le repaglinide (en cas de contre-indications au biguanide)
Triothérapie	Avec la metformine et la pioglitazone Avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou le repaglinide
Avec l'insuline basale	NPH ou glargine et au moins 1 antidiabétique oral

tion avec la metformine, lorsque celle-ci n'est plus à même d'atteindre à elle seule l'objectif glycémique. Elle trouve également sa place pour renforcer une bithérapie conventionnelle ou associée à une insuline basale. À l'opposé, la prescription devrait être évitée en cas d'insuffisance rénale et/ou chez des patients âgés fragiles, à risque de déplétion volé-

mique et/ou aux antécédents d'infections urinaires ou génitales récurrentes.

Quoi qu'il en soit, les gliflozines apparaissent aujourd'hui comme un nouveau progrès dans l'approche thérapeutique des diabétiques de type 2.

## RÉFÉRENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Sixth Edition. Update 2014.
- Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4<sup>e</sup> Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 853-857.
- 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.
- Devineni D, Curtin CR, Polidori D, Gutierrez MJ, Murphy J, Rusch S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2013; 53 (6): 601-10.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-2740.
- Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, Meininger G. Effect on canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens* 2014; 1-8.
- Usiskin K, Kline I, Fung A, Mayer C, Meininger G. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgraduate Medicine* 2014; 126 (3): 16-34.
- Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 528-635.
- Nauck M. Update development with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1335-1380.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS) – A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013; 166: 217-223. e11.
- Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 372-382.
- Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M Study. *Curr Med Res Op* 2014; 30 (2): 163-175.

## RÉFÉRENCES

- Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 467-477.
- Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, Gonzales-Galvez G, Mathieu C, Vercruysse F *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67 (12): 1267-1282.
- Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA *et al.* Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin : a randomized double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2014; DOI: 10.22337/dc13-2762.
- Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2582-2592.
- Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J *et al.* Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea. *Diabetes Care* 2013; 36: 2508-2515.
- Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hospital Practice* 2013; 41 (2): 72-84.
- Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 463-473.
- Matthews D, Fulcher G, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Rosenstock J, *et al.* Efficacy and Safety of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2, Added On to Insulin Therapy With or Without Oral Agents in Type 2 Diabetes. Poster 764 European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2012.
- Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G *et al.* Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Op* 2014; 1-11.
- Nicolle LE, Capuano G, Fung A, Usiskin K. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgraduate Medicine* 2014; 126 (1):1-17.
- Weir M, Januszewicz A, Gilbert R, Lavalle González F, Vijapurkar U, Meininger G. Blood Pressure Lowering with Canagliflozin in Subjects with type 2 Diabetes mellitus. Poster 1077p American Diabetes Association (ADA), 2013.

## ABSTRACT

### Role of canagliflozin (invokana®), a novel SGLT2 inhibitor, in the management of type 2 diabetes

The gliptins are a new class of antihyperglycemic agents for Type 2 diabetes therapy. Their action is based on SGLT2 (sodium-glucose cotransporter Type 2) inhibition, this transporter being responsible for tubular glucose reabsorption. This insulin-independent effect was shown to be associated with weight loss and reduction in blood pressure levels, particularly systolic blood pressure. Canagliflozin (Invokana®) has been the first gliptin available in Belgium.

The aim of this paper is to review recent scientific data dealing with the administration of canagliflozin in type 2 diabetic subjects in controlled trials (24-104 week duration). Invokana® is associated with an improvement of glycemic control versus placebo as well as with a statistical superiority (at least for canagliflozin 300 mg) when compared with sitagliptin or glimepiride.

Side effects are mostly mycotic genital and urinary tract infections of mild severity. Signs of osmotic diuresis and/or volume depletion are also reported in a minority of patients. Hypoglycemic events may occur when Invokana® is combined with an insulin-secretory agent or insulin. Invokana® has now a place in the treatment strategy of type 2 diabetes, except in the presence of nephropathy (glomerular filtration rate lower than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) which decreases its efficiency.

## KEY WORDS

Canagliflozin, Type 2 diabetes, treatment, glycosuria, HbA1c, weight, blood pressure

Correspondance :  
Pr. (ém) M. BUYSSCHAERT  
Université catholique de Louvain  
B-1200 Bruxelles  
E-mail : martin.buysschaert@uclouvain.be

# ÉTUDE IMPROVE-IT : BÉNÉFICE DE L'AJOUT D'ÉZÉTIMIBE À UNE STATINE POUR PRÉVENIR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

COMMENTAIRES DE LA SOCIÉTÉ BELGE D'ATHÉROSCLÉROSE / BELGIAN LIPID CLUB

O.S. Descamps (1), G. De Backer (2), A.J. Scheen (3), J.L. Balligand (4), J. Ducobu (5), R.P. Radermecker (6), E.R. Rietzschel (7), L.F. Van Gaal (8), M. Langlois (9) ; au nom de la Société Belge d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club (10)

**L'étude IMPROVE-IT démontre, chez des patients en post syndrome coronaire aigu, que la combinaison de l'ézétimibe 10 mg à la simvastatine 40 mg permet de réduire significativement les événements cardiovasculaires en comparaison à la simvastatine 40 mg en monothérapie. Il s'agit de la première étude d'intervention qui démontre un bénéfice clinique supplémentaire de l'ajout à une statine d'un agent hypolipémiant d'une autre classe thérapeutique (celle des inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, à laquelle appartient, l'ézétimibe). Cette étude répond en plus à plusieurs questions restées jusque-là sans réponse, à savoir que diminuer le LDL-C largement en dessous de 70 mg/dl (proche de 50 mg/dl) permet encore de réduire davantage et de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires (« even lower is even better ») et que l'ézétimibe est efficace et sûr à long terme. Cet essai réaffirme également « l'hypothèse du LDL-C », selon laquelle réduire le LDL-C est efficace pour diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires. De ce fait, les implications cliniques vont bien au-delà de la population étudiée dans le cadre de cette étude.**

## INTRODUCTION

La réduction du LDL cholestérol (LDL-C) est un des piliers de la prévention cardiovasculaire (1, 2). Les preuves de cette recommandation étaient basées, jusqu'à présent, presque exclusivement sur des études d'intervention avec des statines. Mais autant ces études avaient confirmé le bénéfice des statines en termes de prévention de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, autant d'autres études avaient échoué à démontrer l'utilité des autres hypolipémiants en association avec les statines : acide nicotinique (étude HPS-2 Thrive), fénofibrate (études FIELD et ACCORD), inhibiteurs de la CETP tels que le torcétrapib et le dalcétrapib.

L'ézétimibe (Ezetrol®) n'est pas une molécule nouvelle puisque nous pouvons la prescrire depuis 2004. Il inhibe la protéine de transport du cholestérol intestinal (Niemann-Pick type C1-Like 1 ou NPC1L1), ce qui induit une diminution de l'absorption intestinale de cholestérol. Ajouté à une statine, l'ézétimibe permet de réduire d'environ 20 à 25 % supplémentaire le taux de LDL-C.

L'étude « IMPROVE-IT » (« IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin<sup>1</sup> Efficacy International Trial ») est la première grande étude d'intervention qui évalue l'efficacité clinique de la combinaison ézétimibe/simvastatine versus simvastatine seule, autrement dit l'effet de l'ajout de l'ézétimibe à une statine (3). Cette étude examine trois questions :

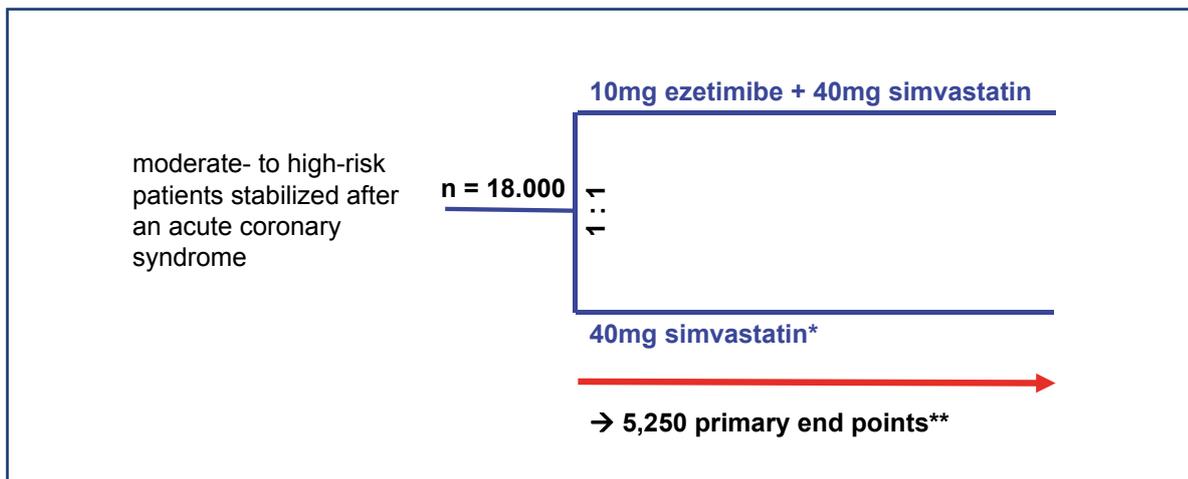
1. La réduction du taux de LDL-C par un agent autre qu'une statine est-elle capable de prévenir les événements cardiovasculaires (cardiaques, cérébro-vasculaires) ?
2. Réduire le taux de LDL-C (encore) bien plus bas que 70 mg/dl (c'est-à-dire le taux cible en prévention chez les patients avec un risque cardiovasculaire très élevé) permet-il prévenir davantage les maladies cardiovasculaires ?
3. L'ézétimibe a-t-il un profil de sécurité suffisant à long terme ?

Les résultats qui viennent d'être présentés en Novembre 2014 à l'*American Heart Association* à Chicago (4, 5) sont présentés ici en résumé et discutés.

## MÉTHODOLOGIE

Cette étude (Figure 1) a inclus 18.144 patients recrutés dans 39 pays depuis octobre 2005 (3). L'objec-

<sup>1</sup> le Vytorin correspond à l'Inegy® chez nous, c'est à dire une combinaison de Simvastatine et d'ézétimibe (ou EZETROL®).



**Figure 1** ► Conception de l'étude IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial*).

\* Si des mesures successives de LDL-C restent supérieures à 79 mg/dL, la dose de simvastatine est augmentée à 80 mg. Cette titration fut réalisée chez 27% dans le bras simvastatine seule et 6% dans le bras simvastatine + ezetimibe.

\*\* Le critère d'évaluation primaire est l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral – AVC -, infarctus du myocarde non fatal, ré-hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronaire).

tif principal de l'étude était d'évaluer en double aveugle le bénéfice potentiel de l'ajout d'ézétimibe (10 mg/jour) à de la simvastatine (40 mg/jour) en termes de réduction de la survenue des événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral – AVC -, infarctus du myocarde non fatal, ré-hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronaire) chez des patients âgés d'au moins 50 ans, ayant présenté un syndrome coronarien aigu et avec un taux de LDL-C entre 50 et 125 mg/dl (100 mg/dl si les patients étaient déjà sous statine) (Tableau 1 et Tableau 2).

Ces patients étaient donc répartis au hasard pour recevoir soit une combinaison simvastatine 40 mg plus ezétimibe 10 mg, soit une monothérapie par simvastatine 40 mg. La cible à atteindre pour le LDL-C avec la simvastatine avait été fixée à 79 mg/l (si nécessaire, l'investigateur pouvait titrer le dosage de simvastatine de 40 mg à 80 mg, jusqu'à ce que la dose de 80 mg soit retirée de la pharmacopée américaine en 2011 par la *Food and Drug Administration*. Ce fut le cas chez 27% des patients sous simvastatine seule (contre 6% sous la combinaison ezétimibe/simvastatine).

**Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude IMPROVE-IT**

Critères d'inclusion
- Âge > 50 ans
- Syndrome coronarien aigu (infarctus STEMI ou NSTEMI, angor instable,) dans les 10 jours précédant le recrutement
- Une autre caractéristique suggérant un risque élevé tel que : antécédent d'infarctus, de maladie cérébrovasculaire, d'artérite des membres inférieurs ou de revascularisation dans les 3 dernières années, présence d'un diabète, ...
- Taux de LDL-C entre 50 et 125 mg/dl (ou 50 à 100 mg/dl si patients déjà traités par un hypolipidémiant)
Critères d'exclusion
- Traitement par une statine plus puissante que simvastatine 40 mg
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min)
- Hépatopathie active

Tableau 2. Caractéristiques de la population de l'étude IMPROVE-IT.
<b>Ces caractéristiques étaient les mêmes dans les 2 groupes de traitement.</b>
Age moyen : 64 ans
Sexe : 24% de femmes
Historique avant le recrutement :
- Diabétiques : 27%
- Antécédent d'infarctus : 21%
- Traitement hypolipémiant : 35%
Taux de LDL-C au moment du SCA : 95 mg/dl (entre 79 et 110 mg/dl)

\* SCA : syndrome coronarien aigu

## RÉSULTATS

Le taux moyen de LDL-C s'est abaissé de 95 mg/dl à 69,5 mg/dl dans le bras simvastatine seule *versus* 53,7 mg/dl dans le bras ézétimibe/simvastatine, soit une baisse supplémentaire de LDL-C de l'ordre de 15 mg/dl (4).

Après sept ans de suivi, le critère principal (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, réhospitalisation pour angor instable, AVC ou revascularisation coronarienne au-delà des 30 jours après recrutement) est significativement réduit dans le bras association ézétimibe/simvastatine par rapport au bras simvastatine seule : 32,7 % *versus* 34,7 %, soit une réduction relative de 6,4% : hasard ratio ou HR = 0,936 ; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95% = 0,887, 0,988 ; p=0,016 (4). Cette réduction signifie que prescrire pendant 7 ans de l'ézétimibe chez 50 patients déjà traités par simvastatine permettrait de prévenir un événement chez l'un d'eux (nombre de sujets à traiter ou NNT = 50).

De manière plus détaillée, le risque relatif d'infarctus du myocarde (mortel et non mortel) est réduit de 13 % (-27% pour les infarctus non mortels), le risque d'AVC tout venant de 14 % et celui d'AVC ischémiques de 21 %. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité coronarienne, la survenue d'angor instable et les hospitalisations pour revascularisation coronaire. Aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité globale, mais l'étude n'était pas conçue pour cette démontrer une telle différence.

Le bénéfice est observé dans les différentes analyses de sous-groupes pré-spécifiés (hommes/femmes, plus ou moins de 65 ans, déjà traités par hypolipé-

miant ou non, etc.). On notait toutefois une différence d'effet entre les personnes diabétiques et non diabétiques (en faveur des patients diabétiques) pour laquelle il faudra attendre des compléments d'analyse pour juger de son importance (4).

L'étude a également permis de confirmer le bon profil de tolérance de l'ézétimibe. Entre autres, il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de cancers, ni des taux d'atteinte musculaire (myalgie et myosite), d'hépatites toxiques ou de calculs biliaires. En pratique, l'association simvastatine-ézétimibe est bien tolérée et sans danger. Il en est de même pour ce qui est du maintien d'un taux de LDL-C proche de 50 mg/dl au long cours.

## DES DIFFICULTÉS SURMONTÉES

IMPROVE-IT a rencontré plusieurs difficultés qui ont mis à rude épreuve la motivation des médecins et des patients à poursuivre l'étude jusqu'à son terme (6).

La première difficulté était la très longue durée de l'étude, une des plus longues puisque l'essai a duré neuf années avec une moyenne de follow-up de six ans. Cette longue durée était motivée par la nécessité d'avoir la puissance statistique suffisante pour détecter une réduction du risque relatif relativement modérée chez des patients déjà bien contrôlés pour leurs facteurs de risque. En effet, l'étude recrutait des patients dont les taux de LDL-C étaient inférieurs au taux cible de 70 mg/dl des recommandations européennes (pour des raisons éthiques, l'association simvastatine-placebo n'aurait pas été acceptable chez des patients présentant un taux plus élevé de LDL-C). Dans de telles conditions, la différence attendue de taux de LDL-C entre les deux bras de traitement était relativement faible (elle s'est avérée être de 15 mg/dl). Une telle différence est capable, en théorie, de réduire le risque relatif cardiovasculaire de 7%, valeur retrouvée dans l'étude IMPROVE-IT.

La seconde difficulté, inattendue celle-ci, a été la pression négative extérieure en raison des critiques formulées dans les médias à l'encontre de l'ézétimibe suite aux études ENHANCE (7, 8) et SEAS (9). Ces études ont mis en doute (de manière trop prématurée) l'efficacité et la sécurité de l'ézétimibe. Pour mémoire, l'étude ENHANCE n'avait pas montré de bénéfice sur la progression de l'athérosclérose carotidienne (évaluée par l'épaisseur de l'intima-media) d'une association simvastatine 80 mg + ézétimibe 10 mg par rapport à la simvastatine 80 mg en monothérapie chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale et ce, malgré une diminution du taux de LDL-C de 16,5% avec l'association (7,8). L'étude SEAS, associant l'ézétimibe aux statines dans le cadre du traitement de la sténose aortique, avait suggéré l'hypothèse que l'adjonction

d'ézetimibe pourrait augmenter l'incidence du cancer (101 patients contre 65 dans le groupe contrôle) (9). Toutefois, une analyse immédiate des trois essais thérapeutiques en cours comprenant la prescription d'ézetimibe (SEAS, SHARP et IMPROVE-IT) n'a pas apporté de soupçons crédibles d'un effet cancérigène de l'ézetimibe (10).

De telles difficultés étaient donc susceptibles d'affecter la rétention des patients, d'induire des problèmes de « drop-in » (prescription d'ézetimibe dans le groupe placebo), de « drop out » (abandon de l'ézetimibe), et d'incohérence de traitement de fond entre les bras de traitement (6). Finalement, 42% des patients (dans les deux bras) ont arrêté prématurément l'étude (drop out) mais la majorité ont pu continuer à être suivis et très peu (seulement 0,1% par an) ont été perdus de vue lors du follow-up. Habituellement, de tels décrochages ont un impact négatif sur les résultats d'une étude conçue pour être évalués selon une approche « intention to treat »

Malgré cela, les résultats sont concluants dans l'analyse « intention to treat ». Mais on peut admettre de plus que, face à un tel décrochage, une « analyse par traitement » (« on treatment analysis ») offre des informations cliniques bien plus appropriées que l'analyse « intention to treat » traditionnelle (6). Cette analyse a été réalisée et montre des bénéfices plus importants (Tableau 3) avec une réduction du critère primaire de 7,6% (32,4 versus 29,8%, HR=0,924 ; IC 95% : 0,868, 0,983) ; p=0,012 ; NNT=38) (5).

## DISCUSSION

L'étude IMPROVE-IT (4, 5) a pu démontrer l'efficacité de l'ajout de l'ézetimibe 10 mg à une statine (simvastatine 40/80 mg) sur la réduction des événements

cardiovasculaires dans une population à haut risque mais déjà particulièrement bien traitée (et donc pour laquelle il était difficile de montrer un effet bénéfique supplémentaire) puisque proche de la cible de 70 mg/dl selon les dernières recommandations européennes (1, 2).

Les implications de cette étude sont très importantes. C'est la première étude d'intervention qui valide le bénéfice clinique cardiovasculaire supplémentaire lors de l'ajout à une statine d'un agent hypolipémiant d'une autre classe thérapeutique (ezetimibe) chez des patients dont le taux de LDL-C était déjà bien contrôlé.

Elle valide l'idée qu'abaisser encore davantage le taux de LDL-C, chez des patients à risque très élevé dont le taux de LDL-C est déjà inférieur à 70 mg/dl, permet d'obtenir une réduction supplémentaire de l'incidence des événements cardiovasculaires : **« even lower is even better »**.

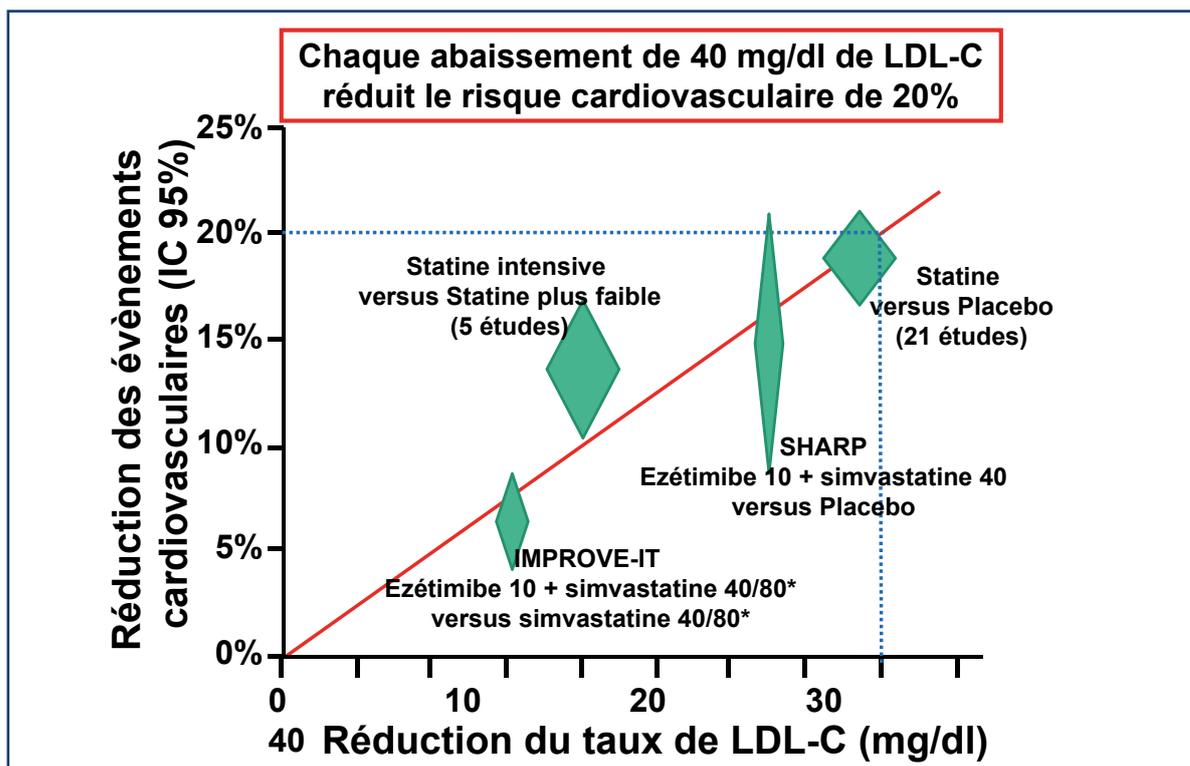
Elle valide aussi l'« hypothèse du LDL », selon laquelle l'excès de particules LDL est la cause de l'athérosclérose et que l'athérosclérose peut être prévenue par des médicaments réduisant son facteur étiologique principal, le LDL. Cette hypothèse était essentiellement basée sur les études d'observation épidémiologiques et les études interventionnelles avec les statines. Celles-ci montrent que la réduction des événements cardiovasculaires est proportionnelle à la réduction du taux de LDL-C. Dans le cas présent, l'ajout d'une molécule autre qu'une statine confirme cette proportionnalité : dans l'étude IMPROVE-IT, la réduction des événements cardiovasculaires s'ajuste précisément sur la droite de régression des événements observée avec les statines dans les méta-analyses des collaborateurs du « Cholesterol Treatment Trialists » (CTT) en 2005 (11) et 2010 (12) (Figure 2).

**Tableau 3. Tableau des résultats cliniques significatifs.**

Critères	Analyse « Intention to treat »	Analyse « On treatment »
Critère d'évaluation principal*	- 6,4% (34,7% )	- 7,6% (32,4%)
Infarctus du myocarde non mortel	- 27% (14,4%)	- 29% (13,5%)
Accident vasculaire cérébral	- 14% (4,8%)	- 41% (4,5%)
AVC ischémique	- 21% (4,1%)	- 42% (3,9%)

Les critères d'évaluation présentés dans ce tableau sont ceux qui démontraient une différence significative dans le groupe traité par ezetimibe + simvastatine versus le groupe traité par simvastatine seule. Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité coronarienne, la survenue d'angor instable, les hospitalisations pour revascularisation coronaire et la mortalité globale. Les pourcentages entre parenthèses correspondent aux incidences dans le groupe placebo et sont précisés pour que le lecteur puisse estimer l'ampleur de risque des différents événements dans cette population.

\* Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, réhospitalisation pour angor instable, accident vasculaire cérébral ou revascularisation coronarienne au-delà des 30 jours après recrutement.



**Figure 2** ► La réduction des événements cardiovasculaires de l'étude IMPROVE-IT en fonction de la réduction moyenne du taux de LDL-C s'ajuste précisément sur la droite de régression des événements observée avec les statines (adaptée des publications des méta-analyses du « Cholesterol Treatment Trialists » (CTT) (9,10). Le point de l'étude SHARP chez l'insuffisant rénal est également repris (ici simvastatine 20 + ezétimibe 10 versus placebo).

\* Dans l'étude IMPROVE-IT, une titration de la simvastatine à 80 mg a été réalisée chez 27% dans le bras simvastatine seule et 6% dans le bras simvastatine + ezétimibe.

Voilà qui conforte l'idée que l'efficacité prouvée des hypolipémiants (statines, résines, by-pass iléal) était bien essentiellement due à l'effet sur la réduction du LDL dans les études à long terme. Cela n'exclut bien sûr pas que peuvent s'ajouter des effets pléiotropes à court terme comme cela a été suggéré avec les statines chez des patients avec un angor instable (comme dans PROVE-IT). Pour mémoire, l'étude SHARP, réalisée dans une autre population à risque cardiovasculaire très élevé (des patients avec insuffisance rénale) avait montré une réduction significative de 17% des événements majeurs d'athérombose dans le groupe ayant bénéficié d'un traitement combinant ezétimibe 10 mg et simvastatine 20 mg versus placebo. Déjà à l'époque on avait noté la juxtaposition des résultats de cette étude avec ceux de la courbe CTT (13, 14).

## LOGIQUE MÉCANISTIQUE

L'ézétimibe (Ezetrol®) était, sans doute, la molécule la plus logique à tester pour montrer un bénéfice en association avec les statines. En réduisant l'absorption intestinale du transport du cholestérol (via l'inhibition Niemann-Pick type C1 1 ou NPC1L1), l'ézétimibe

(Ezetrol®) agit de manière complémentaire aux statines qui, elles, inhibent la synthèse hépatique de cholestérol. L'association des deux offrait la « double inhibition » nécessaire au contrôle maximal de l'épuration du cholestérol sanguin et aboutit, de fait, à une baisse importante du taux circulant de LDL-C (15, 16). Deux analyses génétiques humaines publiées ce mois de novembre 2014 ont montré que des polymorphismes du gène NPC1L1, contribuant à réduire le LDL-C de seulement 12 mg/dl, étaient associés à une réduction de 50% de l'incidence des événements cardiovasculaires (17, 18). Le fait que la réduction de 12 mg/dl réduit de 50 % le risque cardiovasculaire (alors qu'une réduction d'amplitude comparable dans IMPROVE-IT n'améliore le risque que de 6-7%) s'explique sans doute principalement par le fait que la différence existe depuis la naissance dans le premier cas puisqu'il s'agit d'un variant génétique alors qu'elle est limitée à quelques années dans le second cas (par ailleurs chez des patients déjà bien protégés et sous statine).

**Tableau 4. Autres situations cliniques où on pourrait extrapoler les résultats de l'étude IMPROVE-IT pour inférer un bénéfice de l'ézétimibe chez des patients à risque cardiovasculaire élevé.**

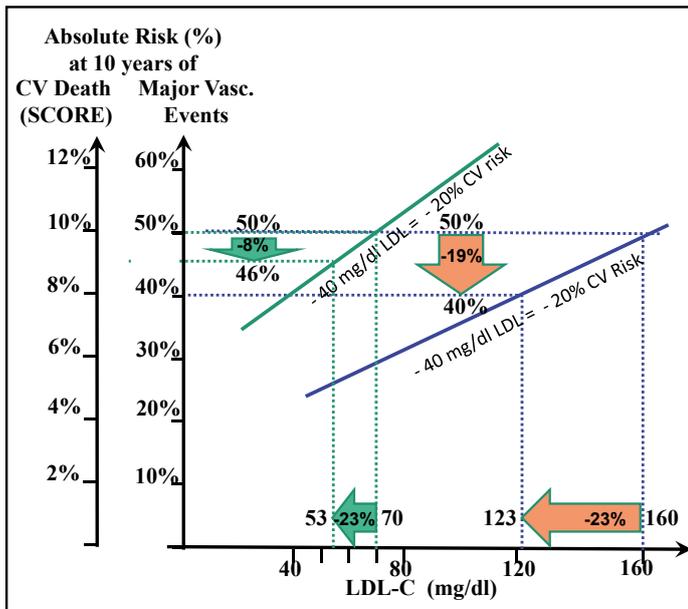
Conditions	Exemples
Même à distance ou en l'absence de l'épisode de syndrome coronarien aigu si le taux de LDL-C reste supérieur à 70 mg/dl	Patients avec un angor stable ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral
Sans antécédent cardiovasculaire mais dont le taux reste très élevé malgré une statine	Hypercholestérolémie familiale
Sans antécédent cardiovasculaire mais dont le risque cardiovasculaire reste très élevé malgré une statine	Patients en prévention primaire avec un SCORE > 5% ou > 10% sous des taux de cholestérol déjà abaissé sous statine
Les conditions ci-dessus quand une dose suffisante de statine n'est pas bien tolérée (bénéfice de l'ézétimibe en plus de la dose maximale supportée)	Patients ne supportant pas une dose de statine permettant d'atteindre la valeur cible souhaitable et dont le taux de LDL-C est trop élevé

## QUELQUES EXTRAPOLATIONS UTILES EN PRATIQUE CLINIQUE

Pour des raisons logistiques mais aussi éthiques, il n'est plus possible actuellement de réaliser des études dans toutes les conditions. Il est donc important de discuter les extrapolations d'une étude telle IMPROVE-IT. Ainsi, en plus des patients en post syndrome coronaire aigu, dont le taux de LDL-C est déjà inférieur à 70 mg/dl, on peut raisonnablement extrapoler un bénéfice potentiel dans d'autres conditions, en dehors du post syndrome post coronaire aigu, quand le taux de LDL-C est plus élevé ou en l'absence d'une dose suffisante de statine (tableau 4). Dans cette dernière situation qui est celle des patients ne supportant pas une dose de statine permettant d'atteindre la valeur cible souhaitable, la prescription d'ézétimibe en plus de la dose maximale supportée constitue une alternative raisonnable. Dans la situation où le taux de LDL est plus élevé et/ou le risque est plus élevé, on peut s'attendre à une réduction en risque absolu plus importante comme le montre les figures 3 et 4. Il est aussi vraisemblable que ces résultats soient extrapolables aux combinaisons de l'ézétimibe avec

d'autres statines telles que rosuvastatine ou atorvastatine, même si celles-ci sont plus puissantes en termes de réduction du LDL-C que la simvastatine 40 ou 80 mg. Il faut cependant bien reconnaître qu'il s'agit là de spéculations raisonnables, sous-tendues par cette seule étude, mais qui ne bénéficient pas des preuves irréfutables apportées par la médecine factuelle. La situation particulièrement avantageuse des patients diabétiques mérite une attention particulière au vu de l'hétérogénéité des résultats de IMPROVE-IT (19).

Enfin, les résultats d'IMPROVE-IT démontrent l'intérêt potentiel d'abaisser le LDL-C le plus bas possible (« **even lower is even better** ») avec un bon niveau de sécurité. Ces observations sont encourageantes au moment où sont développés des anticorps monoclonaux inhibiteurs de la protéine PCSK9 (protéine convertase subtilisine/kexine de type 9) qui, en association avec une statine, sont encore capables de réduire de façon plus drastique les taux circulants de LDL-C. Des études de prévention cardiovasculaire sont en cours avec ces molécules et les résultats, au vu des informations apportées par IMPROVE-IT, sont attendus avec un intérêt croissant (20).



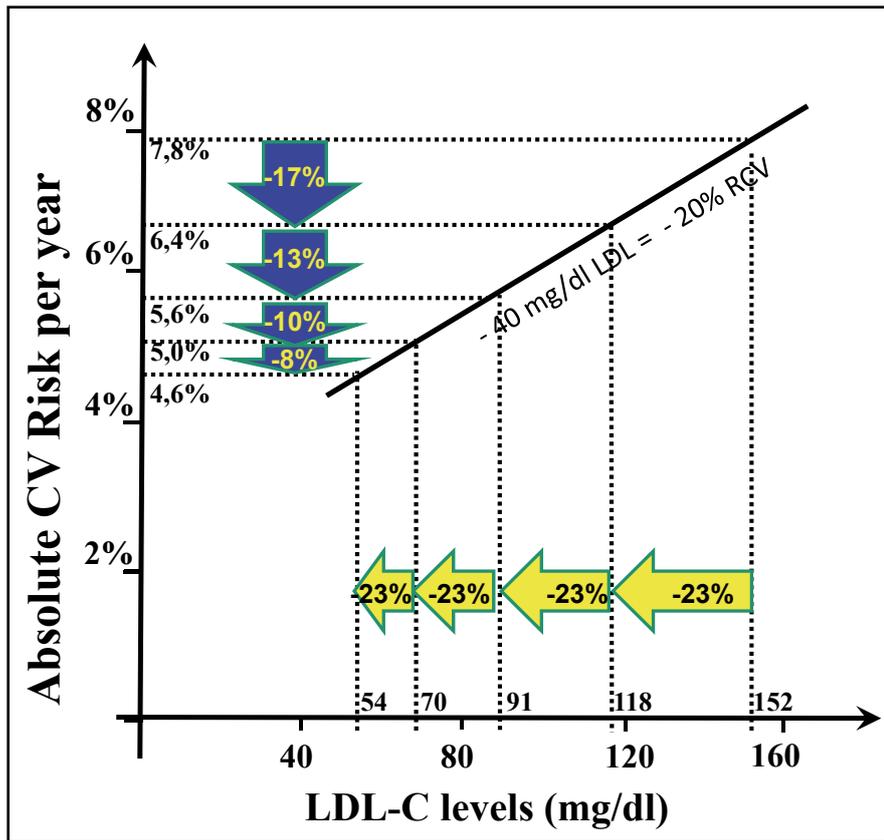
	LDL-Cholesterol				Cardiovascular Risk		
	Concentration (mg/dl)	Reduction from baseline (%)	(mg/dl)		Reduction of Relative Risk (%)	Absolute Risk at 10 years (% per 10 years)	Reduction of Absolute risk at 10 years (% per 10 years)
<b>IMPROVE IT</b>				-40 mg/dl reduction of LDL-C => -20% reduction of relative risk			
Baseline	70					50%	
On treatment	54	-23%	-16	→	-8%	46%	-4%
<b>EXTRAPOLATION</b>				-40 mg/dl reduction of LDL-C => -20% reduction of relative risk			
Baseline	160					50%	
On treatment	122	-23%	-38	→	-19%	40%	-10%

**Figure 3** ► Le pourcentage de réduction des événements cardiovasculaires (CV) est proportionnel à la réduction du taux de LDL-C en mg/dl : chaque réduction de 40 mg/dl de LDL-C résulte en une réduction relative de 20% du risque CV. Ici sont illustrés la réduction du risque CV dans deux circonstances (Les flèches en ordonnée représentent la réduction du risque relatif cardiovasculaire ; les flèches en abscisse, la réduction du taux de LDL-Cholestérol)

**La première situation** est celle de l'étude IMPROVE-IT : une réduction du LDL-C de 70 mg/dl à 53 mg/dl, soit une réduction de 16 mg/dl, résulte en une réduction relative du risque CV de 8%, réduisant donc le risque absolu de 50% à 46% (soit une réduction du risque absolu de 4%)

**La seconde situation** est celle d'une extrapolation chez un patient de même risque CV mais avec un taux de LDL-C plus élevé : une réduction du LDL-C de 160 mg/dl à 123 mg/dl, soit une réduction de 38 mg/dl, résulte en une réduction relative du risque CV de 19%, réduisant le risque CV absolu de 50% à 40% (soit une réduction du risque absolu de 10%). Ainsi la même réduction de 23% de LDL-C résulte en une réduction plus importante du risque absolu si le patient a un taux de LDL-C de basse plus élevé.

**NB** : dans l'étude IMPROVE IT qui a duré 7 ans, le groupe sous traitement par simvastatine seul avait montré un risque de 37% d'événements cardiovasculaires majeurs (« Major Vascular event » incluant décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde non fatal, ré-hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronaire) ainsi qu'un risque de 6,8 % de mortalité cardiovasculaire. Pour une durée de 10 ans, ces risques peuvent être respectivement extrapolés à 50% de risque cardiovasculaire global (fatal et non fatal, coronarien et non coronarien) et à 10% de risque de mortalité cardiovasculaire (qui correspond au risque calculé par SCORE).



	LDL-Cholesterol			- 40 mg/dl reduction of LDL-C => -20% reduction of relative risk	Cardiovascular Risk		
	Concentration (mg/dl)	Reduction from baseline (%)	(mg/dl)		Reduction of Relative Risk (%)	Absolute Risk per year (% per year)	Reduction of Absolute risk per year (% per year)
<b>EXTRAPOLATION</b>	152	-23%	-35	⇓ ⇓ ⇓ ⇓ ⇓	-17%	7,8%	-1,4%
	118	-23%	-27		-13%	6,4%	-0,9%
	91	-23%	-21		-10%	5,6%	-0,6%
<b>IMPROVE IT</b>	70	-23%	-16		-8%	5,0%	-0,4%
	54	-23%	-16			4,6%	

**Figure 4** ► Extrapolation des résultats de l'étude IMPROVE-IT à différentes situations où le risque cardiovasculaire d'événements cardiovasculaires majeurs (fatal et non fatal, exprimé par année) et le taux de LDL-C sont plus élevés que chez les participants de l'étude. Les flèches en bleue (en ordonnée) représentent la réduction du risque relatif cardiovasculaire et les flèches en jaune (en abscisse), la réduction du taux de LDL-C.

## RÉFÉRENCES

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
2. 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 Liège* 2012;67(3):118-27.
3. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, *et al.*; IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial); comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156(5):826-32. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.023. Epub 2008 Sep 2.; *Califf RM NEJM* 2009;361:712-7; Blazing MA *AHJ* 2014;168:205-12.
4. Cannon CP. *IMPROVE-IT Trial: A comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes.* American Heart Association 2014 Scientific Sessions; November 17, 2014; Chicago, IL.
5. Blazing MA. *On treatment analysis of the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT).* American Heart Association 2014 Scientific Sessions; November 18, 2014; Chicago, IL.
6. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J* 2014;35(30):1996-2000.
7. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, *et al.*, Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–1443.
8. Descamps OS, Piérard L, Herman A, Persu A, de Backer G, Brohet C, *et al.* Au sujet de l'étude ENHANCE : Interprétations et implications thérapeutiques. *Louvain Med* 2008; 127: 143-152.
9. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, *et al.*, Investigators S. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359: 1343–1356.
10. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359(13):1357-66.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al.*; Cholesterol Treatment Trialists. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
12. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, *et al.*; Cholesterol Treatment Trialists. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
13. Baigent C, Landray MJ *et al.* SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
14. Descamps OS. SHARP, nouvelle étude clinique de l'ézetimibe combiné avec la simvastatine. Qu'en penser ? *Louvain Med* 2011; 130 (4): 83-92.
15. Scheen AJ, Radermecker RP. Le médicament du mois. Combinaison fixe ezetimibe/simvastatine (Inegy®). *Rev Med Liège* 2007;62:585-90.
16. 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.
17. The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating Mutations in NPC1L1 and Protection from Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2014. [Epub ahead of print].
18. Ference BA and Flack JM. *Effect of naturally random allocation to lower LDL-C mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both on the risk of coronary Heart Disease: a 2x2 factorial Mendelian randomization study.* American Heart Association 2014 Scientific Sessions; November 17, 2014; Abstract Poster 2258, Chicago, IL.
19. Scheen AJ, Radermecker RP. Ezetimibe (Ezetrol®) chez le patient diabétique. *Rev Med Liège* 2009 ;64(12):606-11.
20. Descamps OS, De Backer G, Balligand J.-L, Scheen A.J, Persu A, Ducobu J *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le LDL-cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133 (8): 566-576.

## ABSTRACT

### The IMPROVE-IT trial: benefits when adding ezetimibe to statin treatment to prevent cardiovascular diseases

#### Commentaries of the Société Belge d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club

The IMPROVE-IT study showed that, in patients with post-acute coronary syndrome, the combination of ezetimibe 10 mg with simvastatin 40 mg significantly reduced cardiovascular events in comparison to simvastatin 40 mg given alone. This was the first intervention study demonstrating additional clinical benefits when adding another lipid-lowering agent (ezetimibe) to statin treatment. Moreover, this study was instrumental in answering several questions that had remained unanswered over the past decade, namely the question as to whether reducing LDL-C levels significantly below 70 mg/dL (close to 50 mg/dL) would be associated with a further significant reduction in risk of cardiovascular events ("even lower is even better"), and also whether ezetimibe was effective and safe in the long-term. This trial also reaffirmed the "LDL-C hypothesis", according to which LDL-C reduction was effective in reducing cardiovascular events, with clinical implications that reach far beyond the population examined in this study.

## KEY WORDS

Cholesterol, statin, ezetimibe, intervention study, cardiovascular prevention

## AFFILIATIONS

- (1) Olivier S Descamps, Département de Médecine Interne et Centre de Recherche Médicale de Jolimont, Hôpital de Jolimont, 7100 Haine Saint-Paul. olivierdescamps@hotmail.com
- (2) Guy De Backer, Department of cardiology, University Hospital Ghent, Ghent
- (3) André J Scheen. Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie métabolique, CHU Liège.
- (4) Jean Luc Balligand, département de Médecine Interne, Pôle de Pharmacologie et Thérapeutique (FATH), Cliniques universitaire Saint-Luc, Bruxelles.
- (5) Jean Ducobu. Faculté de Médecine, Université de Mons
- (6) Regis P. Radermecker. Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie métabolique, CHU Liège.
- (7) Ernst R. Rietzschel. Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium
- (8) Luc F. Van Gaal, Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Antwerp University Hospital
- (9) Michel Langlois. Department of Laboratory Medicine, AZ St-Jan Bruges and Ghent University, B-8000 Bruges
- (10) Société Belge d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club  
(ML : président ; OSD : vice-président ; ERR : secrétaire ; RR : trésorier)

Correspondance :  
**Dr. OLIVIER S DESCAMPS**  
Département de Médecine Interne et  
Centre de Recherche Médicale de Jolimont  
Hôpital de Jolimont  
Rue Ferrer 159  
B-7100 Haine Saint-Paul  
E-mail : olivierdescamps@hotmail.com

## BIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Th. Muller

**L'ANP (atrial natriuretic peptide) et le BNP (brain natriuretic peptide) sont sécrétés de façon prédominante par le cœur en réponse à un stress hémodynamique déclenché par une surcharge en volume ou pression. Le BNP ou le NT-proBNP (fragment N terminal du BNP) sont les biomarqueurs les plus populaires et constituent une aide pour conforter le jugement clinique. Ils présentent un intérêt pour la stadification, le pronostique, le monitoring thérapeutique. Ces biomarqueurs sont influencés par l'âge, la fonction rénale, le sexe et l'obésité.**

### INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est associée avec un taux élevé de morbidité et de mortalité et est souvent difficile à diagnostiquer. Les symptômes sont non spécifiques et les signes cliniques typiques ne seront présents que chez un patient sur deux. L'insuffisance cardiaque ne concerne pas seulement le cœur mais entraîne également des dysfonctionnements nombreux tels la stimulation de multiples systèmes hormonaux (cathécolamines, système rénine-angiotensine, endothélines, système arginine vasopressine), la sécrétion des cytokines, l'insuffisance rénale, une cachexie musculaire, la dysfonction endothéliale. À côté de ces mécanismes qui contribuent à la création d'un cercle vicieux, l'on retrouve des systèmes de contre-régulation (1), les peptides natriurétiques en font partie.

### LES PEPTIDES NATRIURÉTIQUES

#### Structure et synthèse

Les peptides natriurétiques forment une famille dont les deux principaux membres sont l'ANP (atrial natriuretic peptide) et le BNP (brain natriuretic peptide). Le proANP est synthétisé principalement dans l'oreillette, stocké dans des granules et ensuite libéré lors d'une mise sous tension du tissu atrial. Le peptide natriurétique de type B a été isolé en 1988 dans le cerveau de porc d'où son nom : « *brain natriuretic*

*tic peptide* » puis dans les cardiomyocytes animaux et humains. Il est sécrété par les ventricules en réponse à une surcharge en volume ou en pression (2). Comme le peptide natriurétique de type A (ANP), le BNP entraîne des effets bénéfiques : vasodilatation, natriurèse, inhibition du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine. Les myocytes ventriculaires représentent la principale source de BNP circulant. Le stimulus principal de la synthèse et de la sécrétion du BNP est l'étirement des myocytes. Le BNP est synthétisé sous forme d'un précurseur inactif de 134 acides aminés (AA), le PréProBNP. Celui-ci est clivé en ProBNP (108 AA) et en un peptide signal (fig 1). Le ProBNP, lors d'une surcharge en volume ou en pression, est lui-même scindé en un peptide actif, le BNP (32 AA) et en un peptide inactif, le NT proBNP (76 AA). Le BNP a une demi-vie courte de l'ordre de 20 minutes, alors que le NT proBNP a une demi-vie plus longue (60 à 120 minutes). À l'inverse de l'ANP, le BNP est très peu stocké.

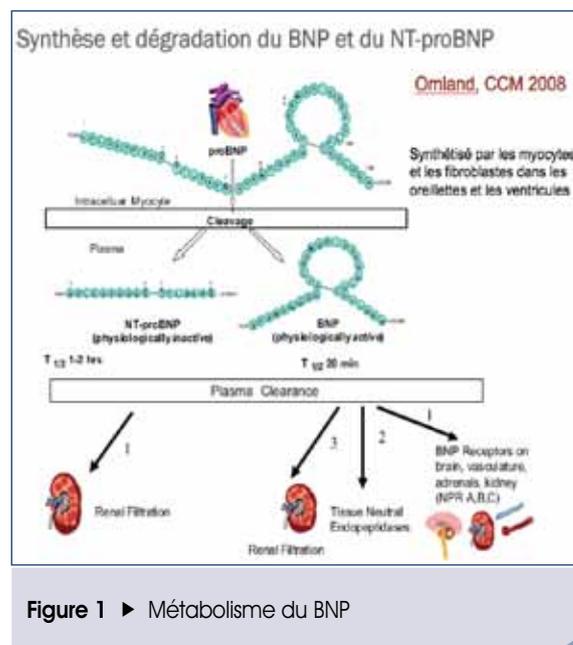


Figure 1 ► Métabolisme du BNP

Son élimination se fait par endocytose, régulée par les récepteurs de type C et par protéolyse grâce à

une endopeptidase. La présence de Natriuretic peptide receptor de type C et de l'endopeptidase dans les tissus cibles (vaisseaux, cœur, rein, cerveau, etc.) suggère une action non seulement dans la dégradation du BNP, mais aussi de régulation de la concentration et des effets du BNP.

### Mécanisme d'action

Le BNP inhibe le tonus sympathique, le système rénine-angiotensine et la synthèse de nombreux vasoconstricteurs : catécholamines, angiotensine II, aldostérone et endothéline 1. Ses effets vasodilatateurs induisent une baisse de la pression artérielle, en particulier en cas d'hypervolémie. Il augmente le débit de filtration glomérulaire et la natriurèse. Enfin, le BNP possède des propriétés antiprolifératives sur le myocyte et les cellules musculaires lisses. Il a été suggéré que le BNP pourrait aussi faire partie des médiateurs endogènes cytoprotecteurs libérés en cas d'ischémie myocardique (3).

### Méthodes de dosage

La technique de référence pour le dosage du BNP est la méthode dite classique ou méthode « chaude », qui utilise un marqueur radioactif. C'est la méthode la plus ancienne et la plus lente, le résultat est disponible en 12 à 18 heures ce qui le rend peu utilisable en clinique. Des techniques rapides ont été développées permettant d'obtenir la concentration du BNP ou du NT-proBNP en moins de 30 minutes, ce qui les rend utilisables en temps réel pour la prise en charge des patients. Une valeur seuil de 100 pg/ml (Triage® BNP Test) actuellement recommandée par la FDA permet de distinguer les patients en Insuffisance cardiaque gauche des autres patients. Certains laboratoires ont choisi de développer le dosage du NT-proBNP en raison de sa grande stabilité (demi-vie plus longue), de l'absence de variations circadiennes et du fait qu'il est le reflet de la sécrétion de BNP. Dans l'ensemble, que ce soit avec le BNP ou le NT-proBNP, les résultats, en terme de diagnostic et pronostic, sont assez voisins.

### Aide au diagnostic

Le dosage du BNP a suscité un intérêt considérable, car il offre la possibilité de disposer d'un test simple, rapide et reproductible permettant d'aider au diagnostic étiologique d'une dyspnée sous réserve d'une utilisation rationnelle (4). L'étude multinationale Breathing Not Properly (BNP study) (5) a montré que le seul dosage du BNP se révélait plus précis que les scores cliniques classiques. Un taux de BNP de 80 pg/ml avait une valeur prédictive négative de 96 % et un taux de 150 pg/ml avait une sensibilité et spécificité de 85 %. En ambulatoire, une concentration de NT-proBNP < 125 ng/L chez les sujets de moins de 75

ans et < 450 ng/L chez les sujets de plus de 75 ans permet d'écarter le diagnostic (Figure 2).

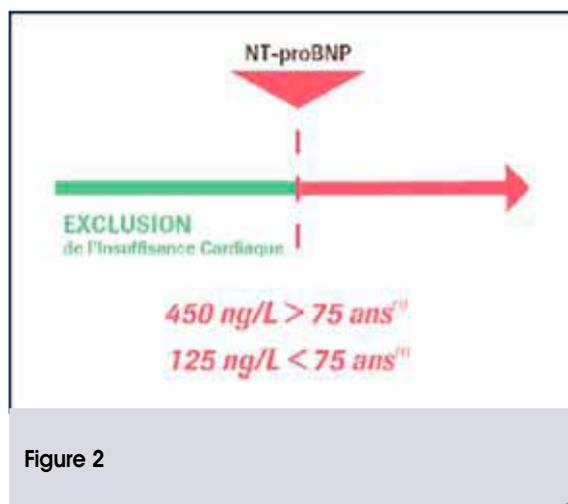


Figure 2

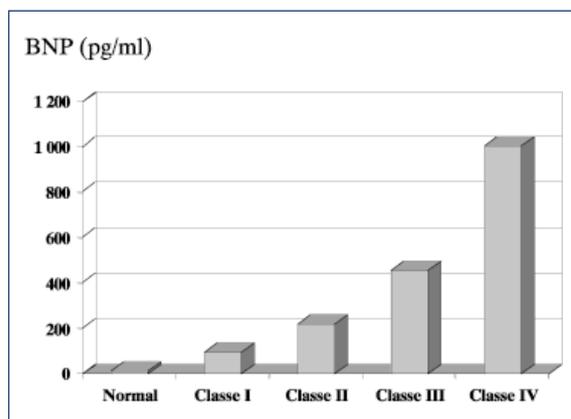
### BNP et dysfonction systolique et diastolique

Le BNP permet de dépister une anomalie de la fonction ventriculaire gauche avec une bonne sensibilité et spécificité (7), mais ne peut faire la distinction entre dysfonction systolique ou diastolique. Par contre, en l'absence de dysfonction systolique, un taux élevé de BNP chez un patient avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque gauche est un argument en faveur d'une dysfonction diastolique (8).

### BNP et Pronostic

Il s'est aussi révélé être un marqueur fiable de la sévérité et de la stratification pronostique de l'insuffisance cardiaque gauche (1,6). Il fait partie des examens proposés par l'ACC/AHA et l'ESC pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque gauche. La classification fonctionnelle de la NYHA est largement utilisée pour évaluer la symptomatologie et le pronostic de l'insuffisance cardiaque. De nombreuses études ont montré une bonne corrélation entre le BNP et la classification NYHA (fig 2). Bien qu'il existe des recouvrements importants entre les taux de BNP et les différentes classes, on peut conclure que plus le taux de BNP est élevé, plus l'insuffisance est sévère. Tous les mécanismes de la progression de l'insuffisance cardiaque ne sont pas encore élucidés, mais il est clair que le degré de l'activation neuro-hormonale joue un rôle important. Le degré de cette activation neuro-hormonale, reflété par le BNP, est proportionnel à la sévérité et au pronostic de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients ambulatoires, de nombreuses études ont montré qu'il s'agit du marqueur le plus puissant avec la mesure de la consommation d'Oxygène. Dans une étude (9), le risque relatif de décès à 6 mois des patients, dont le BNP était supérieur à 230 pg/ml, était de 24. Le BNP est un facteur de risque indépendant

de mort subite chez les patients ayant une Insuffisance cardiaque et une Fraction d'éjection inférieure à 35 % (10). Enfin, sur un collectif de 4 300 patients, Anand a montré que le taux de BNP et son évolution au cours du traitement étaient de forts prédicteurs de la morbi-mortalité (11). Néanmoins, si le BNP se rapproche du cahier des charges d'un marqueur idéal, il reste à établir s'il peut à lui seul servir à optimiser la prise en charge des patients. Une stratification du risque utilisant plusieurs marqueurs cardiaques recouvrant des mécanismes physiopathologiques ou génétiques différents semble séduisante. L'équipe de Ishii a évalué l'intérêt pronostic du BNP et de la troponine T chez 100 patients en Insuffisance cardiaque après le début du traitement (12). La combinaison de ces deux marqueurs améliore la stratification du risque. Le pronostic est particulièrement défavorable lorsque le taux de BNP est supérieur à 250 pg/ml. Le taux de BNP est un prédicteur indépendant d'une augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche (13) (Figure 3).



**Figure 3** ► Concentration de BNP (exprimée en médiane) dans plusieurs groupes de patients : Normal : fonction ventriculaire normale ; insuffisance cardiaque, en fonction de la classe NYHA (de I à IV).

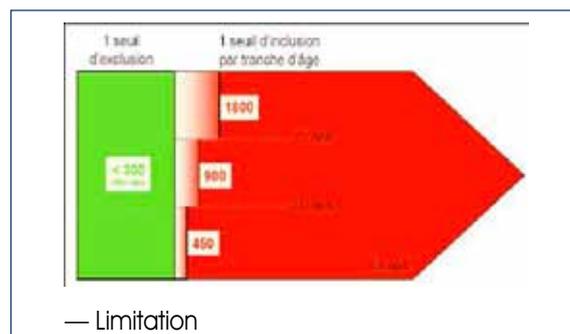
### BNP et aide au traitement

En plus de ses implications pronostiques, le BNP semblerait être un marqueur intéressant de l'efficacité des traitements. En raison de sa courte demi-vie, son taux décroît au cours du traitement de l'Insuffisance cardiaque. Le dosage du BNP peut être un guide à la thérapeutique dans deux cadres différents. Tout d'abord dans le cadre d'une décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique, ce marqueur est bien corrélé aux mesures hémodynamiques invasives et en particulier à la pression artérielle pulmonaire (14). Une étude a montré que sa diminution parallèlement à celle des pressions de remplissage permettrait de définir un groupe de patients dits « répondeurs » aux mesures thérapeutiques (diurétiques, vasodilatateurs et inotropes) et dont le

pronostic immédiat (mortalité) et à plus long terme (réadmission pour Insuffisance cardiaque aiguë) serait meilleur (9). Enfin, dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, plusieurs grandes études concernant les différentes classes thérapeutiques du traitement de l'Insuffisance cardiaque gauche tendent à prouver que les modifications de taux de BNP au cours du traitement sont associées à des modifications significatives de morbi-mortalité (16).

### BNP et aide au diagnostic étiologique des dyspnées aux urgences

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche d'un patient consultant aux urgences pour une dyspnée aiguë est parfois difficile sans examen complémentaire. Depuis la commercialisation de trousse de dosage rapide de BNP, plusieurs équipes ont bien démontré que le BNP (valeur seuil à 100 pg/ml) en complément de l'examen clinique et radiologique permettait d'établir ou d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche en cas de dyspnée aiguë (17). Les valeurs seuils retrouvées dans ces études dépendent du kit de dosage utilisé. Une valeur NT ProBNP < 300 ng/L permet d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë avec une valeur prédictive négative de 98 %. Cette démarche d'exclusion est probablement la plus intéressante, car elle doit conduire à ne pas poursuivre les explorations cardiovasculaires. Pour confirmer l'existence d'une insuffisance cardiaque aiguë, ce seuil ne peut être retenu, car sa valeur prédictive serait trop faible. Il faut donc raisonner en utilisant deux seuils qui encadrent une « zone grise ». Le seuil inférieur est celui en deçà duquel l'insuffisance cardiaque est très peu probable ; le seuil supérieur est celui au-delà duquel l'insuffisance cardiaque est très probable. Entre ces deux seuils, le dosage du peptide ne permet pas de trancher avec un niveau de certitude suffisant. La valeur seuil supérieure est variable en fonction de l'âge du patient puisque, selon travail de Januzzi, elle évolue entre 450 ng/L avant 50 ans et 1800 ng/L après 75 ans (figure 3). Au-delà de cette valeur seuil supérieure, le diagnostic d'insuffisance cardiaque est très probable avec une valeur prédictive positive de 80 à 90% (Figure 4).



**Figure 4**

Une BNP dosée entre 100 et 500 pg/ml et une NT-proBNP entre 300 et 800 pg/ml peuvent d'être considérées dans des zones grises. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette incertitude. La BNP et la NT-proBNP sont sécrétées par le ventricule droit. La synthèse et leur sécrétion nécessitent un délai (2 à 4 heures) avant d'atteindre un taux anormal détectable, ce qui peut expliquer les faux négatifs en cas d'œdème hypertensif. Toutes situations cliniques tels une embolie pulmonaire, de l'hypertension pulmonaire primitive, l'emphysème décompensé peuvent entraîner une élévation de ces peptides sans dysfonction ventriculaire gauche associée. Les taux sanguins augmentent également en cas d'insuffisance rénale principalement pour la NT-proBNP qui est uniquement éliminée par le rein. Ceci n'annule pas la valeur diagnostique du dosage, mais doit être pris en compte pour les valeurs seuils qui sont sensiblement supérieures. Les taux sanguins augmentent avec l'âge notamment en raison de la dégradation de la fonction rénale. Les taux peuvent diminuer sous l'effet du traitement et être influencés par l'obésité.

## CONCLUSIONS

Le dosage du BNP et du NT-proBNP permet un diagnostic d'exclusion de l'insuffisance cardiaque. Il donne une orientation de la cause d'une dyspnée aiguë.

Le dosage du BNP et du NT-proBNP donne une appréciation objective du stade l'insuffisance cardiaque et de son pronostic.

Adapter le traitement pour atteindre une valeur cible en BNP/NT-proBNP est une approche prometteuse, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Il n'y a pas de données pour recommander l'utilisation du BNP dans le dépistage général de l'insuffisance cardiaque parmi des populations asymptomatiques et donc, le dosage du BNP ne doit pas être utilisé dans ce but.

## RÉFÉRENCES

1. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001 ; 111 : 274-9.
2. Muders F, *et al.* Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997 ; 134 : 442-9.
3. D'Souza SP, Baxter GF. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart* 2003 ; 89 : 707-9.
4. Maisel AS, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 161-7.
5. McCullough, *et al.* B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002 ; 106 : 416-22
6. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001 ; 141 : 367-74.
7. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001 ; 111 : 274-9.
8. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002 ; 105 : 595-601.
9. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, *et al.* B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002 ; 39 : 131-8.
10. Berger R, Huelsman M, Strecker K, *et al.* B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002 ; 105 : 2392-7.
11. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, *et al.* Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003 ; 107 : 1278-83.
12. Ishii J, Cui W, Kitagawa F, *et al.* Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2003 ; 49 : 2020-6.
13. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001 ; 7 : 183-93.

## RÉFÉRENCES

14. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, *et al.* A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001 ; 7 : 21-9.
15. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, *et al.* A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 386-91.
16. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, *et al.* Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000 ; 355 : 1126-30.
17. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 161-7.

## ABSTRACT

### Heart failure biology

Atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) are primarily secreted and released by the heart in response to cardiac hemodynamic stress mediated by volume and pressure overload. Of these, the BNP natriuretic or NT-proBNP (N-terminal fragment BNP) is the most popular biomarker, constituting a complementary aid to clinical judgment. These biomarkers provide usefulness in prognosis stratification, as well as therapeutic monitoring and adjustment. They do differ depending on age, renal function, gender, and obesity.

## KEY WORDS

Natriuretic peptides, BNP, NTproBNP, Heart failure, diagnosis, prognosis

Correspondance :  
**Dr. THIERRY MULLER**

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Pathologie cardiovasculaire  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
E-mail : thierry.muller@uclouvain.be

Recommandé  
**ESC**<sup>2</sup>

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



# Procoralan®

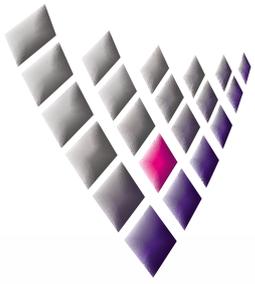
dans l'insuffisance cardiaque:

Prévient les hospitalisations<sup>1,2,3,5</sup> - Améliore la survie<sup>1,3</sup> - Améliore les symptômes<sup>1,2,3,4,6</sup>

1 PRISE  
LE MATIN  
+  
1 PRISE  
LE SOIR

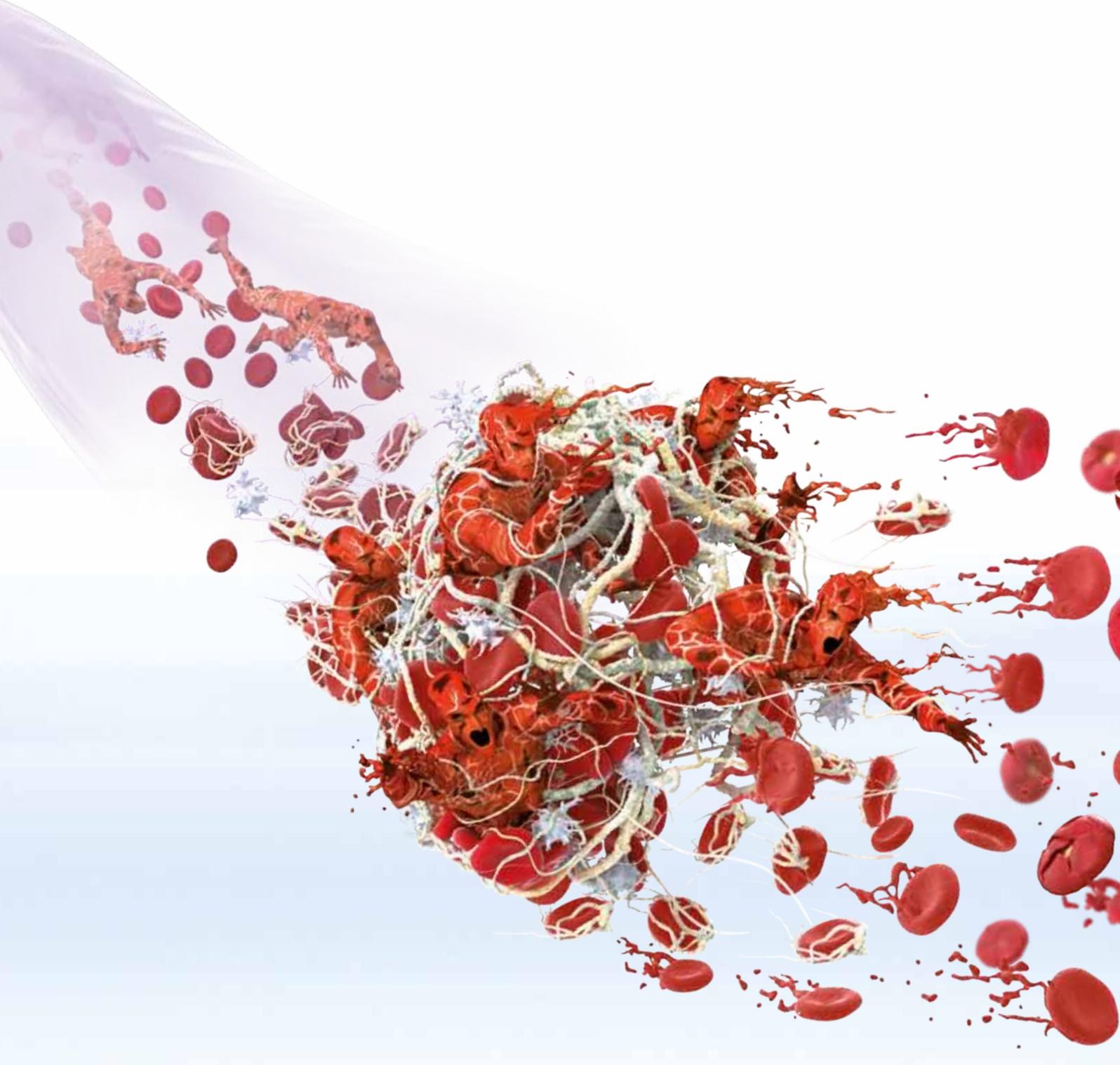
**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Procoralan 5 mg - Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés.  
**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Procoralan 5 mg: Un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notable: lactose monohydraté 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 notable: 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 sécabilité 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 de la maladie coronarienne:** Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. 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, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. **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 différents doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **Traitement de la maladie coronarienne:** La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante 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. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **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 encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Il n'existe pas de données disponibles. 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 60 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 par os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelinavir, ritonavir) ou la néfazodone - 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: Arythmies cardiaques:** L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. Les patients insuffisants cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire et une désynchronisation 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 60 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 (par ex. vérapamil et diltiazem):** L'utilisation n'est pas recommandée. **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. **Associations déconseillées:** Médicaments allongeant l'intervalle QT, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem). **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, jus de pamplemousse, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APPETITE 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 14 000 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. Peu fréquent: Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires. Très rare: - Fibrillation auriculaire - Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd degré et du 3ème degré - Maladie du sinus. **Affections vasculaires:** Fréquent: Pression artérielle non contrôlée. Peu fréquent: Hypotension, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Dyspnée. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: - Nausées - Constipation - Diarrhée - Douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: - Angio œdème - Rash. Rare: - Erythème - Prurit - Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Crampes musculaires. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Peu fréquent: - Asthénie, pouvant être liée à une bradycardie - Fatigue, pouvant être liée à une bradycardie. Rare: - Malaise, pouvant être lié à une bradycardie. **Investigations:** Peu fréquent: - élévation de la créatininémie - Allongement de l'intervalle QT à l'ECG. \* 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 transitoire 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. **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: adversedreactions@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. Il qu'il contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. **PRESENTATION:** Blisters aluminium/PVC dans des boîtes en carton. Taille de conditionnement: Boîte-calendrier contenant 56 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes cedex - France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Procoralan 5 mg: EU/1/05/316/001-007. Procoralan 7,5 mg: EU/1/05/316/008-014. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 08/2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne de la Médication <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.



# Xarelto<sup>®</sup>

rivaroxaban



# INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION PRÉSERVÉE

22<sup>e</sup> JOURNÉE DE  
CARDIOLOGIE  
Octobre 2014

A.C Pouleur

**L'insuffisance cardiaque est un problème important et, dans 50% des cas, la fonction ventriculaire gauche est préservée (HFpEF). Le diagnostic repose sur 4 conditions cliniques, échocardiographiques et biologiques. L'HFpEF est souvent associée à des comorbidités. Il n'y a pas de traitement actuellement prouvé.**

L'insuffisance cardiaque (IC) est un trouble progressif qui touche environ 26 millions de personnes dans le monde, avec plus d'un million d'hospitalisations par an aux Etats-Unis et en Europe. L'IC est aujourd'hui reconnue comme un problème de santé publique majeur. L'IC touche principalement les personnes âgées, avec plus de 80% des hospitalisations pour IC survenant chez des personnes de plus de 65 ans. Plus de 25% des patients hospitalisés sont réadmis dans les 30 jours, et 65% la 1<sup>ère</sup> année.

Dans près de la moitié des cas, la fraction d'éjection ventriculaire gauche est préservée, on parle alors d'HFpEF (IC à fonction préservée). Le diagnostic d'HFpEF est souvent difficile et repose sur 4 conditions :

- ▶ La présence de symptômes et signes typiques d'insuffisance cardiaque.
- ▶ L'objectivation d'une FEVG > 40 %.
- ▶ L'objectivation d'anomalies structurelles du cœur (hypertrophie ventriculaire gauche, dilatation de l'oreillette gauche) et/ou de signes de dysfonction diastolique.
- ▶ L'élévation des taux circulants de peptides natriurétiques.

Mais le diagnostic reste essentiellement clinique.

L'HFpEF se rencontre souvent chez des patients âgés, en particulier des femmes, et la présence de nombreuses comorbidités (obésité, diabète, hypertension, BPCO) complique le diagnostic.

En contraste frappant avec l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (HFrEF), les statistiques de survie pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée n'ont pas changé au cours des deux dernières décennies. Il n'y a pas à l'heure actuelle de thérapies prouvées. Avec un tel manque de traitements efficaces, l'insuffisance cardiaque à fonction préservée est sans aucun doute l'un des plus grands défis en cardiologie. Et plusieurs études cliniques investiguant de nouvelles voies thérapeutiques sont en cours.

## RÉFÉRENCES

1. Ambrosy AP *et al.* The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12): 1123-33.
2. Owan TE, *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251-259.
3. Fonarow *et al.* Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(8): 768-777.
4. Philbin EF, Rocco TA Jr. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J* 1997; 134: 188-95.
5. Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J* 2014; 35(16): 1022-32.
6. Lam CS, Pieske B. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) currently represents one of the greatest unmet needs in Cardiology. Introduction. *Heart Fail Clin* 2014 Jul; 10 (3): epub ahead of print.
7. Butler J *et al.* Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014; 2(2): 97-112.
8. Senni M, *et al.* New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014 Aug 7, epub ahead of print.

## ABSTRACT

### Cardiac insufficiency with preserved function

Heart failure (HF) is a major problem of concern, with preserved left ventricular function observed (HFpEF) in 50% of cases. Its diagnosis is based on clinical, echocardiographical, and biochemical parameters. HFpEF is very often associated with comorbidities. There is currently no effective treatment for HFpEF.

## KEY WORDS

Heart failure, HFpEF

## LES INDISPENSABLES DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

O. Gurné

**L'insuffisance cardiaque est un problème important. Elle regroupe l'insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche préservée (HFpEF) et à fonction réduite (HFrEF). Le traitement de l'insuffisance cardiaque est basé sur des guidelines. Les recommandations européennes de 2012 sont claires pour l'HFrEF avec l'utilisation d'IEC et de bêta-bloquants comme pierre angulaire du traitement, alors que le traitement de l'HFpEF est essentiellement basé sur la correction des facteurs de risque.**

Les recommandations de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque sont basées sur les guidelines de la Société Européenne de Cardiologie, approuvées par la Société Belge de Cardiologie et sont relativement récentes (2012) bien qu'en médecine, les données peuvent changer parfois rapidement.

Avant de traiter, il faut un diagnostic. A côté des symptômes et des signes qui pourraient être évocateurs, il est indispensable d'objectiver la situation. L'échographie cardiaque est certainement indispensable à ce niveau et permet également de faire la distinction entre insuffisance cardiaque à fonction VG préservée (HFpEF) et insuffisance cardiaque à fonction VG diminuée (HFrEF). Le dosage du BNP ou du NT pro BNP (mais toujours non remboursé en Belgique) est surtout indiqué pour exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque si il est normal.

Le traitement de l'HFpEF reste une grande question : aucune médication n'a en effet jamais prouvé son efficacité dans les nombreuses études randomisées déjà réalisées à ce sujet. Le problème des co-morbidités est certainement un élément essentiel, avec par exemple une optimisation du contrôle tensionnel, le traitement d'une fibrillation auriculaire, la prise en charge d'une anémie ou d'une infection sous-jacente, le traitement d'une pathologie pulmonaire, ...

Le traitement de l'HFrEF est beaucoup mieux codifié et repose sur de nombreuses études randomisées qui ont prouvé l'utilité de notre approche actuelle.

- Les mesures hygiéno-diététiques restent en 2014 indispensables.
- Le traitement diurétique, même s'il n'a jamais prouvé améliorer la mortalité, est incontournable pour aider le patient sur le plan symptomatique, ce qui est loin d'être négligeable ! Le but est d'obtenir avec les doses minimales nécessaires un état euvolémique (intérêt pour le patient de connaître et de suivre son poids « sec idéal » par la suite).
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont encore pour quelques années une de pierres angulaires du traitement de l'insuffisance cardiaque. Ils doivent être utilisés de façon systématique aux doses maximales tolérées par le patient. Les inhibiteurs de l'angiotensine ne sont qu'une alternative chez les patients qui ne les supportent pas. La toux est souvent citée comme cause d'intolérance mais il est important de distinguer la toux liée à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de celle liée à l'insuffisance cardiaque elle-même ou encore de celle liée à une pathologie autre (BPCO, infection virale, ...). La place des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est toutefois sérieusement remise en question suite aux résultats récents (Barcelone, ESC meeting, septembre 2014) de l'étude PARADIGM avec le LCZ 696 qui a montré un bénéfice considérable tant sur le plan de la morbidité que de la mortalité cardio-vasculaire (20%,  $p < 0.00004$  !!!). Le chronomètre est en marge pour savoir quand nos patients pourront bénéficier en Belgique de cette médication « révolutionnaire ».
- Les bêta-bloquants restent un must. Ils doivent être titrés progressivement, une fois le patient stabilisé sur le plan hémodynamique et volémique, jusqu'aux doses maximales recommandées, en fonction de la tolérance du patient.
- Les inhibiteurs de l'aldostérone (spironolactone, éplérénone si intolérance) se sont actuellement imposés comme incontournables dans la prise en charge optimale de l'insuffisance cardiaque, pour peu que la fonction rénale et la kaliémie soient sous contrôle.

- L'ivabradine est une médication utile « en seconde ligne » chez les patients en rythme sinusal qui restent tachycarde malgré des doses « optimales » du traitement de base, bêta-bloquants y compris. Leur bénéfice se porte surtout sur une réduction du risque d'hospitalisation des patients.
- La place de la digitale est devenue marginale mais peut garder encore quelques indications, par exemple chez les patients en fibrillation auriculaire.
- L'hydralazine est une médication peut-être insuffisamment utilisée, surtout chez les patients qui restent « hypertendus », ce qui est un élément relatif propre à ces patients à haut risque que sont les patients décompensés sévères. Le contrôle de la post charge est un élément clé pourtant du traitement optimal de l'HFREF. Un de leurs avantages est de ne pas détériorer la fonction rénale par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de l'angiotensine ou de l'aldostérone.
- A côté du traitement médicamenteux, les devices méritent toute notre attention : pacemakers de resynchronisation (si BBG complet et « large ») et défibrillateurs implantables ont gagné leurs lettres de noblesse.
- Last but not least, en cas d'insuffisance du traitement conventionnel, la transplantation cardiaque est une solution qui peut donner « une seconde chance » à nos patients. Il est important d'y penser avant que ce soit trop tard. Les systèmes d'assistance cardiaque de type Heartmate ou autres peuvent être utilisés surtout pour passer le cap avant la greffe (bridge to transplantation) mais de plus en plus, on en vient à les considérer comme une possibilité à part entière (destination therapy) par exemple chez des patients non transplantables.

## ABSTRACT

### The essentials of the treatment of heart failure

Heart failure, which is a major problem of concern, also comprises heart failure with preserved (HFpEF) or reduced (HFREF) left ventricular ejection fraction. Treatment of heart failure is based on guidelines. Whereas European recommendations (2012) for HFREF are concise, with the recommended use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers as the cornerstones, HFpEF treatment primarily consists of correcting risk factors.

## KEY WORDS

Heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction

Correspondance :  
Pr. O. GURNÉ

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Cardiologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
E-mail: olivier.gurne@uclouvain.be

# PROPOSER DES SÉANCES DE REVALIDATION CHEZ UN INSUFFISANT CARDIAQUE ?

D. Vancraeynest

**La revalidation cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques permet une amélioration de leur capacité physique, de leurs symptômes et de leur qualité de vie. On assiste également à une diminution de la mortalité, ainsi que des événements cardio-vasculaires, incluant les hospitalisations.**

## INTRODUCTION

La plainte principale des patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque est une incapacité à réaliser les activités physiques de la vie courante. Cette intolérance à l'effort se traduit par une dyspnée et une fatigue. Les causes de cette intolérance à l'effort sont multiples et pas seulement cardiologiques. L'insuffisance cardiaque va effectivement s'accompagner d'une série de modifications physiopathologiques comme une réduction de la masse musculaire, une perturbation de la fonction endothéliale et de la fonction ventilatoire ou encore une augmentation de l'activité sympathique qui contribuent aux symptômes du patient (1). L'intense recherche sur les effets positifs de l'exercice physique dans l'insuffisance cardiaque a conduit, lors des trente dernières années, à une profonde modification des conseils que les professionnels de la santé dispensent aux patients. Effectivement, si dans les années 70, on imposait un repos au lit strict, aujourd'hui le reconditionnement à l'effort fait partie du « standard of care » du patient insuffisant cardiaque (2).

## POURQUOI ET COMMENT RÉ-ENTRAÎNER À L'EFFORT ?

Les bénéfices de la revalidation chez l'insuffisant cardiaque sont démontrés. L'entraînement à l'effort s'accompagne d'une amélioration de sa fonction diastolique et de sa fonction endothéliale, d'une augmentation de la capacité oxydative de son muscle squelettique. L'entraînement va également provoquer une diminution de son tonus sympathique de base et de la sécrétion de cytokines inflammatoires. Tous ces effets positifs se traduisent par une

augmentation de sa capacité à l'effort et par une nette amélioration de sa qualité de vie. Après 8 à 12 semaines de reconditionnement à l'effort, le patient insuffisant cardiaque peut espérer une amélioration de 13 à 31% de sa capacité physique (3).

Le programme d'entraînement proposé se base toujours sur une prescription « individualisée » qui tient compte des capacités de chaque patient. Il existe différentes manières de ré-entraîner. On propose d'une part de travailler en endurance (« aerobic training »). La fréquence cardiaque d'entraînement se situe alors entre 50 et 60% de la  $VO_2$ max, la consommation maximale d'oxygène, qui représente la mesure exacte de la capacité physique du patient et qui est facilement mesurée lors d'une épreuve d'effort. Une autre façon de déterminer la fréquence d'entraînement est de se baser sur la fréquence de réserve (qui correspond à la différence entre la fréquence maximale atteinte lors de l'épreuve d'effort moins la fréquence de repos). Le patient effectuera typiquement 3 types d'exercice : la marche, le vélo et l'aviron. On propose également au patient de travailler en résistance afin d'améliorer sa force musculaire et *in fine* son endurance. Enfin, il est démontré que « l'interval training », c'est-à-dire produire de courts efforts de 4 à 5 minutes à 90-95% de la fréquence maximale, est non seulement une pratique parfaitement sûre chez le patient insuffisant cardiaque mais qui s'accompagnerait aussi d'une amélioration plus marquée de la capacité physique et de la fonction endothéliale par rapport au travail en endurance (4).

## EXISTE-T-IL UN IMPACT DE L'ENTRAÎNEMENT PHYSIQUE SUR LA MORTALITÉ DES PATIENTS EN INSUFFISANCE CARDIAQUE ?

Une méta-analyse publiée en 2004 nous a apporté certains éléments de réponse. Une cohorte de 801 patients insuffisants cardiaque (395 patients entraînés à l'effort et 406 patients contrôles) suivie sur une période moyenne d'environ 2 ans a permis d'établir que tant le taux de mortalité que le taux d'admission à l'hôpital étaient significativement plus faibles chez les patients qui bénéficiaient d'un programme

de revalidation cardiaque par rapport aux patients contrôles (5). Il a fallu attendre l'étude HF-ACTION publiée en 2009 pour connaître l'impact exact de l'entraînement physique chez les insuffisants cardiaques. Cette étude a été menée sur 2331 patients stabilisés avec un traitement médicamenteux optimisé et randomisés en 2 groupes, l'un bénéficiant d'un programme ambitieux de revalidation cardiaque et l'autre sous traitement médicamenteux seul. Les auteurs de ce travail ont mis en évidence une différence de taux de mortalité entre les deux groupes à la faveur des patients bénéficiant du programme d'entraînement physique (6). Ils ont pu également établir que la compliance au programme de revalidation cardiaque était un élément crucial qui impactait directement les résultats de l'étude. Seuls 30% des patients ont effectivement suivi le programme d'entraînement de façon scrupuleuse (7). Il s'agit donc là d'un point crucial et une amélioration

du taux d'observance ne sera possible que grâce à la vigilance, la persévérance et au travail de chaque intervenants (psychologue, assistant social, kinésithérapeute, diététicien, médecin généraliste et spécialiste).

## CONCLUSION

La revalidation cardiaque s'accompagne de bénéfices cliniques significatifs chez les patients insuffisants cardiaques. Leur capacité physique s'améliore tout comme leurs symptômes et leur qualité de vie. Le nombre d'évènements cliniques et d'hospitalisation diminuent et la survie est meilleure chez les « patients assidus ». La revalidation cardiaque peut être réalisée en toute sécurité dans cette population et doit être systématiquement proposée et encouragée.

## RÉFÉRENCES

1. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011 ;58 :561-9.
2. Guidelines for the management of heart failure. *Circulation*. 2013 ;128 :e240-e327.
3. Ades PA, Keteyian SJ *et al*. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013 ;1:540-7.
4. Wisloff U, Stoylen A *et al*. Superior cardiovascular effects of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients : a randomized study. *Circulation*. 2007 ;115 :3086-94.
5. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328(7433):189.
6. O'Connor CM, Whellan DJ *et al*. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.
7. Keteyian SJ, Leifer ES *et al*. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1899-905.

## ABSTRACT

### Should we propose cardiac revalidation sessions to heart failure patients?

Cardiac rehabilitation administered to heart failure patients has been shown to improve their physical capacity, symptoms, and quality of life, while reducing mortality and cardiovascular events, including hospitalization.

## KEY WORDS

Heart failure, cardiac rehabilitation



# TRIPLIXAM<sup>®</sup>

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

NEW



## LA SEULE **TRI**-THERAPIE AVEC UN IEC<sup>1</sup>

REMBOURSE EN



disponibles en  
30 & 90cp.



Votre partenaire dans l'hypertension

1 comprimé / jour

	PERINDOPRIL ARGININE (mg)	INDAPAMIDE (mg)	AMLODIPINE (mg)
Triplixam 5mg/1,25mg/5mg	5	1,25	5
Triplixam 5mg/1,25mg/10mg	5	1,25	10
Triplixam 10mg/2,5mg/5mg	10	2,5	5
Triplixam 10mg/2,5mg/10mg	10	2,5	10

1. A l'heure actuelle, cfr. CBIP consulté le 14/10/2014

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Triplixam 5mg/1,25mg/5mg, comprimés pelliculés - Triplixam 5mg/1,25mg/10mg, comprimés pelliculés - Triplixam 10mg/2,5mg/5mg, comprimés pelliculés - Triplixam 10mg/2,5mg/10mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé pelliculé de Triplixam 5mg/1,25mg/5mg contient 3,395mg de perindopril (correspondant à 5mg de perindopril arginine), 1,25mg d'indapamide et 6,935mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 5mg/1,25mg/10mg contient 3,395mg de perindopril (correspondant à 5mg de perindopril arginine), 1,25mg d'indapamide et 13,870mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 10mg/2,5mg/5mg contient 6,790mg de perindopril (correspondant à 10mg de perindopril arginine), 2,5mg d'indapamide et 6,935mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 10mg/2,5mg/10mg contient 6,790mg de perindopril (correspondant à 10mg de perindopril arginine), 2,5mg d'indapamide et 13,870mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10mg d'amlodipine). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé. **Triplixam 5/1,25/5mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 9,75mm de long et 5,16mm de large, gravé d'un ☞ sur une face et d'un ☞ sur l'autre face. **Triplixam 5/1,25/10mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 10,7mm de long et 5,66mm de large, gravé d'un ☞ sur une face et d'un ☞ sur l'autre face. **Triplixam 10/2,5/5mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 11,5mm de long et 6,09mm de large, gravé d'un ☞ sur une face et d'un ☞ sur l'autre face. **Triplixam 10/2,5/10mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 12,2mm de long et 6,46mm de large, gravé d'un ☞ sur une face et d'un ☞ sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:**

Triplixam est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe perindopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: Un comprimé pelliculé de Triplixam par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant le repas. L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément. **Populations particulières: Insuffisance rénale:** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60mL/min), Triplixam 10mg/2,5mg/5mg et Triplixam 10mg/2,5mg/10mg sont contre-indiqués. Il est recommandé de commencer le traitement à la dose adéquate de l'association libre. Le suivi médical habituel devra inclure un contrôle régulier de la créatinine et du potassium. L'utilisation concomitante du perindopril avec l'alsikiren est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire <60mL/min/1,73m<sup>2</sup>). **Insuffisance hépatique:** En cas d'insuffisance hépatique sévère, Triplixam est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, Triplixam doit être administré avec précaution, car les recommandations posologiques pour l'amlodipine chez ces patients ne sont pas établies. **Sujet âgé:** L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé. Le sujet âgé peut être traité avec Triplixam selon sa fonction rénale. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Triplixam chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS:** Patients dialysés; Patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée non traitée; Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min); Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine <60mL/min) pour les dosages de Triplixam contenant 10mg de perindopril et 2,5mg d'indapamide (càd Triplixam 10mg/2,5mg/5mg et 10mg/2,5mg/10mg); Hypersensibilité aux principes actifs, aux autres sulfamides, aux dérivés de la dihydropyridine, à tout autre IEC ou à l'un des excipients; Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC; Angio-œdème héréditaire ou idiopathique; 2ème et 3ème trimestres de la grossesse; Allaitement; Encéphalopathie hépatique; Insuffisance hépatique sévère; Hypokaliémie; Hypotension sévère; Etat de choc, incluant le choc cardiogénique; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par ex: sténose aortique de grade élevé); Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde; Association à l'alsikiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (taux de filtration glomérulaire <60mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

**MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:** **Mises en garde spéciales:** **Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie:** Extrême précaution chez des patients présentant une maladie du collagène avec atteinte vasculaire, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Hypersensibilité/angio-œdème/angio-œdème intestinal:** arrêter immédiatement le traitement et garder sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. **Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation:** Utiliser avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et doit être évité chez ceux suivant une immunothérapie par venin. Interrompre temporairement le traitement par IEC pendant au moins 24h avant le traitement. **Réactions anaphylactoides pendant une aphasie des LDL:** Interrompre temporairement le traitement par IEC avant chaque aphasie. **Patients hémodialysés:** Utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients. **Grossesse:** Ne pas instaurer au cours de la grossesse. Le traitement doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié. **Encéphalopathie hépatique:** Arrêter le traitement. **Photosensibilité:** Arrêter le traitement. **Précautions d'emploi:** **Fonction rénale:** Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin rénal témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être arrêté et éventuellement recommencé, soit à faible dose soit avec un seul des composants. Contrôle du potassium et de la créatinine après 2 semaines de traitement puis tous les deux mois pendant la période de stabilité thérapeutique. Non recommandé en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou de rein fonctionnel unique. Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, chez les patients avec pression artérielle basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose avec œdèmes et ascites): débiter le traitement à faible dose et augmenter progressivement. **Hypotension et déplétion hydrosodée:** Risque de brusque hypotension en présence d'un déplétion sodique préexistante (en particulier si sténose de l'artère rénale): surveillance régulière des électrolytes plasmatiques, rétablir une volémie et une pression artérielle satisfaisantes, reprendre le traitement à dose réduite ou avec un seul des composants. **Natrimie:** Les examens doivent être plus fréquents chez les sujets âgés et les cirrhotiques. **Taux de potassium:** Hyperkaliémie: Contrôle fréquent de la kaliémie si insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, âge >70 ans, diabète, des événements intercurrents tels qu'une déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres médicaments augmentant la kaliémie. Hypokaliémie: Risque chez les patients âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascites, les coronariens et les insuffisants cardiaques et rénaux, les patients présentant un intervalle QT long: contrôle de la kaliémie. **Taux de calcium:** Hypercalcémie: interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. **Hypertension rénovasculaire:** Si sténose de l'artère rénale, le traitement doit être instauré à l'hôpital, à dose faible et avec une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. **Toux sèche. Athérosclérose:** Débiter le traitement à faible dose chez les patients ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale. **Crise hypertensive. Insuffisance cardiaque/Insuffisance cardiaque sévère:** Traiter avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque. Insuffisance cardiaque sévère (classe IV): initier le traitement sous contrôle médical, à dose initiale réduite. **Sténose de l'aorte ou de la valve mitrale/cardiomyopathie hypertrophique:** Utiliser avec précaution chez les patients présentant une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. **Patients diabétiques:** En cas de diabète insulino-dépendant, le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite; contrôler la glycémie durant le premier mois et en présence d'une kaliémie basse. **Patients de race noire:** Incidence plus élevée d'angio-œdème, et vraisemblablement moins efficace sur la baisse de la pression artérielle. **Intervention chirurgicale/Anesthésie:** Arrêt du traitement un jour avant l'intervention. **Insuffisance hépatique:** Légère à modérée: traiter avec précaution. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement. **Acide urique:** Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux crises de goutte peut être augmentée. **Sujet âgé:** La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. L'augmentation de la posologie doit être réalisée avec précaution. **INTERACTIONS:** **Contre-indiqué:** Alsikiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. **Déconseillé:** Lithium, Alsikiren chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, médicaments épargneurs de potassium (triampirène, amiloride, ...), sels de potassium, dantrolène (perfusion), pamplemousse ou jus de pamplemousse. **Précaution d'emploi:** Baclofène, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (dont acide acétylsalicylique à fortes doses), anti-diabétiques (insuline, hypoglycémiantes oraux), diurétiques non-épargneurs de potassium, diurétiques épargneurs de potassium (léflunomide, spironolactone), médicaments induisant des torsades de pointes, amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants, digitaux, inducteurs du CYP3A4, inhibiteurs du CYP3A4. **A prendre en compte:** Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, autres agents anti-hypertenseurs et vasodilatateurs, tétracosactide, allopurinol, agents cytotostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procainamide, anesthésiques, diurétiques (thiazidiques ou de l'anse), glipitines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, or, metformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine, atorvastatine, digoxine, warfarine ou ciclosporine, simvastatine. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Non recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. Contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement. **FERTILITÉ:** Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** Des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le perindopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants: étourdissements, céphalées, paresthésies, vertiges, somnolence, troubles visuels, acouphènes, palpitations, flush, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dysgueusie, nausées, dyspepsie, vomissements), prurit, rash, rash maculo-papuleux, crampes musculaires, œdème des chevilles, asthénie, œdème et fatigue. Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec le perindopril, l'indapamide ou l'amlodipine et classés selon les fréquences suivantes: très fréquents (≥1/10); fréquents (≥1/100 à <1/10); peu fréquents (≥1/1000 à <1/100); rare (≥1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** **Eosinophilie:** Perindopril, peu fréquent\*; **Agranulocytose:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. **Anémie aplasique:** Indapamide, très rare. **Pancytopenie:** Perindopril, très rare. **Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite:** Perindopril, très rare. **Leucopénie:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Anémie hémolytique:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. **Thrombocytopenie:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Affections du système immunitaire:** **Réactions allergiques:** Amlodipine, très rare. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** **Hypoglycémie:** Perindopril, peu fréquent\*. **Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement:** Perindopril, peu fréquent\*. **Hyponatrémie:** Perindopril, peu fréquent\*; Indapamide, fréquence indéterminée. **Hypercalcémie:** Amlodipine, très rare. **Hypercalcémie:** Indapamide, très rare. **Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques:** **Insomnie:** Amlodipine, peu fréquent. **Changement d'humeur (dont anxiété):** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles de l'humeur:** Perindopril, peu fréquent. **Dépression:** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles du sommeil:** Perindopril, peu fréquent. **Confusion:** Perindopril, très rare; Amlodipine, rare. **Affections du système nerveux:** **Étourdissements:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, fréquent. **Céphalées:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Paresthésie:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Vertiges:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare. **Somnolence:** Perindopril, peu fréquent\*; Amlodipine, fréquent. **Hyposthésie:** Amlodipine, peu fréquent. **Dysgueusie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Tremblements:** Amlodipine, peu fréquent. **Scynope:** Perindopril, peu fréquent\*; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, peu fréquent. **Hypertonie:** Amlodipine, très rare. **Neuropathie périphérique:** Amlodipine, très rare. **Affections oculaires:** **Troubles visuels:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Diplopie:** Amlodipine, peu fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** **Acouphènes:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Affections cardiaques:** **Palpitations:** Perindopril, peu fréquent\*; Amlodipine, fréquent. **Tachycardie:** Perindopril, peu fréquent\*. **Angine de poitrine:** Perindopril, très rare. **Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire):** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque:** Perindopril, très rare; Amlodipine, très rare. **Torsades de pointes (potentiellement fatales):** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections vasculaires:** **Flush:** Amlodipine, fréquent. **Hypotension (et effets liés à l'hypotension):** Perindopril, fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, peu fréquent. **Vasculature:** Perindopril, peu fréquent\*; Amlodipine, très rare. **Accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque:** Perindopril, très rare. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** **Toux:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, très rare. **Dyspnée:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Bronchospasme:** Perindopril, peu fréquent. **Rhinite:** Perindopril, très rare; Amlodipine, peu fréquent. **Pneumonie à éosinophiles:** Perindopril, très rare. **Affections gastro-intestinales:** **Douleurs abdominales:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, fréquent. **Constipation:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Diarrhée:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Dyspepsie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Nausées:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Vomissements:** Perindopril, fréquent; Indapamide, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Bouche sèche:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Troubles du transit intestinal:** Amlodipine, peu fréquent. **Hyperplasie gingivale:** Amlodipine, très rare. **Pancréatite:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Gastrite:** Amlodipine, très rare. **Affections hépatobiliaires:** **Hépatite:** Perindopril, très rare; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Jaunisse:** Amlodipine, très rare. **Anomalies de la fonction hépatique:** Indapamide, très rare. **Possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections de la peau et du tissu sous cutané:** **Prurit:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Rash:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Rash maculo-papuleux:** Indapamide, fréquent. **Urticaire:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Angio-œdème:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Réactions d'hypersensibilité principalement dermatologiques chez des sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques:** Indapamide, peu fréquent. **Alopécie:** Amlodipine, peu fréquent. **Purpura:** Indapamide, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Décoloration de la peau:** Amlodipine, peu fréquent. **Hyperhidrose:** Perindopril, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Exanthème:** Amlodipine, peu fréquent. **Réactions de photosensibilité:** Perindopril, peu fréquent\*; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Pemphigoïde:** Perindopril, peu fréquent\*. **Erythème multiforme:** Perindopril, très rare; Amlodipine, très rare. **Syndrome de Stevens-Johnson:** Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Dermatite exfoliative:** Amlodipine, très rare. **Nécrolyse épidermique toxique:** Indapamide, très rare. **Œdème de Quincke:** Amlodipine, très rare. **Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** **Crampes musculaires:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Œdème des chevilles:** Amlodipine, fréquent. **Arthralgie:** Perindopril, peu fréquent\*; Amlodipine, peu fréquent. **Myalgie:** Perindopril, peu fréquent\*; Amlodipine, peu fréquent. **Douleurs dorsales:** Amlodipine, peu fréquent. **Affections rénales et urinaires:** **Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire:** Amlodipine, peu fréquent. **Insuffisance rénale aiguë:** Perindopril, très rare. **Insuffisance rénale:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare. **Affections des organes de reproduction et du sein:** **Dysfonction érectile:** Perindopril, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Gynécomastie:** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** **Asthénie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Fatigue:** Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Œdème:** Amlodipine, fréquent. **Douleur thoracique:** Perindopril, peu fréquent\*; Amlodipine, peu fréquent. **Douleur:** Amlodipine, peu fréquent. **Malaise:** Perindopril, peu fréquent\*; Amlodipine, peu fréquent. **Œdème périphérique:** Perindopril, peu fréquent\*. **Pyrexie:** Perindopril, peu fréquent\*. **Investigations:** **Prise ou perte de poids:** Amlodipine, peu fréquent. **Augmentation de l'urée sanguine:** Perindopril, peu fréquent\*. **Augmentation de la créatininémie:** Perindopril, peu fréquent\*. **Élévation de la bilirubine sérique:** Perindopril, rare. **Élévation des enzymes hépatiques:** Perindopril, rare; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Élévation de la glycémie:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Élévation de l'uricémie:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:** **Chutes:** Perindopril, peu fréquent\*. \*=Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (Notifications spontanées). **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 40/40,1060 Bruxelles, Belgique. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be). Luxembourg: Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny-Allée Marconi, 2120 Luxembourg, Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **SURDOSAGE.** PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES\*: Perindopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II. L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique. L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. **PRÉSENTATION:** Boîtes de 30, 90 comprimés de Triplixam 5mg/1,25mg/5mg, 5mg/1,25mg/10mg, 10mg/2,5mg/5mg et 10mg/2,5mg/10mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Servier Benelux S.A., Bd International 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMÉROS AMM:** TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/5mg: BE448657. TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/10mg: BE448666. TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/5mg: BE448675. TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg: BE448684. **DÉLIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR:** 02/2014. \*Pour une information complète, se référer au RCP.

## Prix applicables au 01/10/2014

	CONDITION-NEMENT	PRIX PUBLIC	TICKET MODÉRATEUR	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
Triplixam 5mg/1,25mg/5mg	30 cp	23,09€	6,43€	3,83€
	90 cp	46,32€	11,94€	7,09€
Triplixam 5mg/1,25mg/10mg	30 cp	23,09€	6,43€	3,83€
	90 cp	46,32€	11,94€	7,09€
Triplixam 10mg/2,5mg/5mg	30 cp	31,15€	8,32€	4,95€
	90 cp	79,91€	14,70€	9,70€
Triplixam 10mg/2,5mg/10mg	30 cp	34,55€	9,13€	5,43€
	90 cp	79,91€	14,70€	9,70€

## GÉO-LOCALISATION DE DÉFIBRILLATEURS CARDIAQUES EXTERNES SUR SYSTÈMES ANDROÏDES (TABLETTES, SMARTPHONES)

Ch. Scavée\*, Fr. Van de Casseye\*\*

**La mort subite cardiaque reste un réel problème de santé publique en Belgique. Le pronostic des victimes est directement corrélé à la mise en œuvre rapide de « la chaîne de survie ». De plus en plus de défibrillateurs automatiques externes sont disponibles dans les lieux publics ou privés. Malgré l'obligation d'installer une signalétique spécifique pour indiquer leur présence, ils sont souvent peu connus du public. La Ligue Cardiologique propose gratuitement une application informatique pour systèmes androïdes qui permet de géo localiser les défibrillateurs automatiques externes disponibles sur le terrain belge.**

### RÔLE DU DÉFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE EXTERNE (DAE)

Environ 275.000 victimes d'arrêts cardiaques extra-hospitaliers (ACEH) sont répertoriées en Europe chaque année (1). Les tachycardies ventriculaires (TV) et fibrillations ventriculaires (FV) concernent entre 70 à 80% des victimes. Il semble que le nombre d'ACEH soit en légère diminution depuis 20 ans et que les TV ou FV ne représenteraient aujourd'hui pas plus de la moitié des cas d'ACEH (2,3). Il est à noter que dans le contexte d'un ACEH d'origine rythmique, seules les TV ou FV bénéficient du traitement par défibrillation et que le DAE n'apporte aucun secours face à une asystolie ou une bradycardie extrême. L'origine cardiaque est démontrée chez plus ou moins 70% des cas et pour beaucoup la mort subite est le premier signe clinique d'une maladie sous-jacente silencieuse ou négligée (4). L'ACEH est létal dans la majorité des cas, en particulier en l'absence de gestes pour ressusciter le patient (5-6). Parmi les stratégies mises en place pour augmenter le taux de survie des victimes, le concept de « la chaîne de survie » comprenant entre-autre l'appel des secours, le massage cardiaque et la défibrillation précoce a permis une majoration de la survie des individus (7). L'étude PAD (*Public Access Defibrillation*) a démontré il y a 10 ans déjà qu'avec la présence de défibrillateurs automatiques externes (DAEs) dans les lieux publics, les taux de survie des victimes étaient doublés (30% vs 15%, RR 2.0; 95% I.C.: 1.07-3.77,  $p < 0.03$ ) (8,9). D'autres

études ont confirmé depuis cette augmentation significative de la survie des victimes traitées rapidement par une défibrillation (10,11). Au Danemark, il a été montré que la survie du patient était également significativement améliorée par un MCE précoce et que l'éducation de la population majorait le nombre de personnes prêtes à réagir promptement en cas d'ACEH (12). L'expérience hollandaise confirme également que l'augmentation des DAEs disponibles et leurs utilisations par des témoins amélioraient le pronostic des victimes d'ACEH (13). Une survie « de qualité » doit être associée à un bon pronostic neurologique. Cet aspect a été étudié en Hollande dans une vaste étude qui démontrait que le taux de survie avec un pronostic neurologique favorable (plus de 6000 cas suivis sur une période de 6 ans) s'améliorait au cours du temps (16.2% en 2006 contre 19.7% en 2012) (14). La survie était directement liée à une plus grande utilisation du DAE (21,4% en 2006 vs 59.3% en 2012 ;  $p < 0.001$ ) mais également à la rapidité d'utilisation de l'appareil avec un gain de 2 minutes en moyenne, passant de 9.9 à 8 min. ce qui paraît court mais en « timing neurologique » peut être d'une importance capitale. Les taux de survie des individus avec bon pronostic neurologique étaient directement corrélés avec le délai entre l'ACEH et la défibrillation. Les expériences d'autres pays confirment que l'implémentation des DAEs dans les lieux publics mais également dans certains véhicules comme les voitures de police est très efficace. La présence de DAEs dans les voitures de police est en effet un « plus » dans la chaîne de survie sachant la densité des véhicules urbains et leur facilité à se rendre sur place en cas d'appel du 112 (15,16). L'information du public aux gestes qui sauvent est très importante. Un des exemples est la « 6 minutes zone » supportée par la Heart Fondation hollandaise et poussant les individus à se former à la RCP et à utiliser un DEA dans un maximum de 6 minutes qui suivent un ACEH (14).

### LOI, ÉDUCATION ET GÉO-LOCALISATION BELGE DES DAES DISPONIBLES

Plus de 200.000 DAEs sont vendus aux USA chaque année (17). La « distribution » des DAEs a débuté

**MOTS-CLÉS** ► Mort subite cardiaque, défibrillateur automatique externe, application informatique, androïdes

dans les années 1980. La « culture » américaine est donc différente de celle de l'Europe qui quant à elle a pris le parti d'étendre la disponibilité des DAEs dans les lieux publics plus tard. La tendance belge s'inverse progressivement avec en 2006 une loi autorisant le citoyen non formé à utiliser le DAE. Ces appareils sont localisés à la fois dans les lieux publics (gare, maisons communales) ou privés (salles de sport, pharmacies, etc.). En 2013, le SPF Santé Publique avait recensé 2.554 DAEs dans les lieux publics, et 585 dans les véhicules de secours (ces derniers n'étant pas destinés au grand public) (18). La loi de 2007 (parue au moniteur le 18 /05/07, rentrée en vigueur le 28,) indique que l'appareil doit être accompagné d'une signalétique spécifique qui permet à l'utilisateur occasionnel de localiser avec rapidité le site d'implantation du défibrillateur (19). La loi prévoit également que le propriétaire d'un tel dispositif enregistre et fasse rapport de l'utilisation de l'appareil auprès de la direction générale des Soins de Santé primaire et gestion de crise. Sur le plan pratique, il est démontré que le logo (pictogramme de minimum 10 cm de haut, cœur sur fond vert, avec mention DAE) qui accompagne l'appareil est peu connu du public tout comme les localisations de ces appareils. Pour répondre à ces carences 'éducatives', se sont développées en parallèle des canaux d'information usuels de nombreuses applications informatiques qu'il est possible de télécharger sur certains appareils informatiques portables appelés androïdes (tablettes, smartphones). Ces applications téléchargeables sur internet (Apple Store ou Google Play) sont généralement destinées au grand public et donnent de nombreuses indications utiles pour utiliser un DAE. Bien que ces applications ne puissent remplacer une formation distillée par des professionnels, elles sont toutefois bien illustrées et interactives. Certaines, sophistiquées, sont des compléments d'aide aux professionnels du secteur et permettent par exemple de contrôler des défibrillateurs d'entraînement (modification des scénarios, simulation de patches défec-tueux, etc.) (20). D'autres peuvent vérifier si votre massage cardiaque est efficace (21). Certaines permettent la géo-localisation des défibrillateurs dans certains pays limitrophes comme la France (22). La Ligue Cardiologique (lien internet :<http://liguecardiologica.be>) a récemment créé et mis en ligne sur App Store/ Google Play une application similaire appelée **Rea-App** très utile pour repérer rapidement et signaler la présence d'un DAE sur le sol belge :

### Liens internet sur App Store

<https://itunes.apple.com/be/app/rea-app/id842416532?mt=8&ign-mpt=uo%3D4>

### Lien internet sur Google Play

[https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cardioliga.reaapp&hl=fr\\_BE](https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cardioliga.reaapp&hl=fr_BE)



Actuellement, il y a 3267 DEA signalés sur l'application (information du 24/11/2014). Cette application téléchargeable gratuitement permet en cas de nécessité de localiser précisément sur son téléphone ou tablette le site d'implantation d'un DAE se trouvant dans un périmètre de 500 mètres (si présent dans le secteur). L'information apparaît sur une carte géographique détaillée et interactive. L'utilisateur peut également signaler la présence d'un nouvel appareil en remplissant un formulaire disponible en ligne. Un autre point pratique est la possibilité de joindre une photo du site d'implantation ce qui permet d'accroître les chances de familiariser le sauveteur avec les lieux et faciliter ses chances de trouver rapidement l'appareil. L'utilisateur peut également notifier la disparition d'un DAE préexistant. Sur le plan éducatif, l'application permet aussi de se familiariser avec les gestes qui sauvent en rappelant les différentes étapes essentielles de « la chaîne de survie » qui débute par l'appel du 112. Par ailleurs, les informations peuvent être partagées entre utilisateurs de smartphones via les applications Twitter© ou Facebook©.

### TABLEAU. RÉSUMÉ DES FONCTIONNALITÉS DE L'APPLICATION REAAPP©

- ▶ Localiser un DAE sur une carte interactive
- ▶ Signaler au gestionnaire de Rea-App la présence d'un nouveau DAE
- ▶ Signaler au gestionnaire de Rea-App un problème concernant un DAE
- ▶ Initiation aux situations d'urgence: appel des secours, gestes qui sauvent
- ▶ Partage des informations entre utilisateurs de Twitter ou Facebook

Notons également que cette application vient supporter l'action de la Ligue Cardiologique Belge 'osez sauver' ([www.osez-sauver.be](http://www.osez-sauver.be)) qui comprend d'autres actions comme les « Chevaliers du Cœur » qui visent à valoriser et mettre à l'honneur des témoins qui ont un jour croisé le chemin d'une victime de MSC et dont les gestes ont permis de sauver une vie.

## EN CONCLUSION

La mort subite cardiaque reste un réel problème de santé publique. Le pronostic des victimes est directement corrélé à la mise en œuvre rapide de « la

chaîne de survie ». Encourager le citoyen non seulement à se former et réaliser un massage cardiaque externe mais également à utiliser rapidement un DAE lorsqu'il est disponible sont des priorités absolues pour améliorer la survie des patients. Toutefois, la majorité des citoyens ne connaît pas la localisation de ces appareils disponibles dans les lieux privés ou publics. La création d'une application informatique gratuite permettant de géo-localiser rapidement un appareil disponible peut conduire à utiliser ces appareils de manière plus systématique et par ce biais contribuer à améliorer la survie des patients. Ce point devra faire l'objet d'une analyse ultérieure.

## RÉFÉRENCES

- 1 Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD *et al.* Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2005;67:75–80.
- 2 Ko PC, Ma MH, Yen ZS, *et al.* Impact of community-wide deployment of biphasic waveform automated external defibrillators on out-of-hospital cardiac arrest in Taipei. *Resuscitation* 2004;63:167–74.
- 3 Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, *et al.* Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA* 2002;288:3008–13.
- 4 Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:369–38.
- 5 Iwami T, Nichol G, Hiraide A, *et al.* Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009;119:728–734.
- 6 Aufderheide TP, Yannopoulos D, Lick CJ, *et al.* Implementing the 2005 American Heart Association Guidelines improves outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Heart Rhythm* 2010;7:1357–1362.
- 7 Cummins RO, Ornato JP, Theis WH, *et al.* Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991;83:1832–47.
- 8 Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:637–46.
- 9 Christenson J, Nafziger S, Compton S, *et al.* The effect of time on CPR and automated external defibrillator skills in the public access defibrillation trial. *Resuscitation* 2007;74:52–62.
- 10 Weisfeldt M, Sittani C, Ornato J *et al.* Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 55 : 1713-20.
- 11 Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, *et al.* Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013;310:1377–1384.
- 12 Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, *et al.* Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013;310:1377–1384.
- 13 Berdowski J, Blom MT, Bardai A, *et al.* Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2011;124:2225–2232.
- 14 Blom MT, Beesems S, Homma P *et al.* Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation* 2014 (in press).
- 15 van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, *et al.* Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BMJ* 2003;327:1312.
- 16 Husain S, Eisenberg M. Police AED programs: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2013;84:1184–1191.
- 17 Shah JS, Maisel WH. Recalls and safety alerts affecting automated external defibrillators. *JAMA* 2006;296:655–60.
- 18 <http://www.sudinfo.be/750485/article/actualite/sante/2013-06-24/la-belgique-compte-2554-defibrillateurs-dans-des-lieux-publics>
- 19 [http://economie.fgov.be/fr/binaries/02-defibrillateurs\\_tcm326-45933.pdf](http://economie.fgov.be/fr/binaries/02-defibrillateurs_tcm326-45933.pdf)
- 20 <http://ivormedical.com/products/aed-trainer-app/>
- 21 <https://play.google.com/store/apps/details?id=air.com.imaio5.MassageCardiaqueEtDSA>
- 22 <http://www.secourisme-and-co.fr/localiser-les-defibrillateurs-applications-mobile/>

## ABSTRACT

### **Geolocalization of external cardiac defibrillators by means of Android systems (tablets and smartphones)**

Sudden cardiac death is a major public health problem in Belgium. The victims' prognosis directly correlates to the rapid execution of the so-called "chain of survival". Automated external defibrillators (AEDs) are increasingly available in either public or private areas. Despite specific signs indicating their location, they are often unrecognized by the public. The Belgian league of Cardiology now proposes a free application for android systems, enabling the user to quickly localize any AEDs available on the Belgian ground.

## KEY WORDS

Sudden cardiac arrest, automated external defibrillator, apps for android

## AFFILIATIONS

\*\* Dr Freddy Van de Casseye  
Président de la Ligue Cardiologique Belge  
Rue des Champs Elysées, 63  
1050 Bruxelles

Correspondance :  
**\* Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE**  
Responsable de l'Unité de Rythmologie  
Cliniques Universitaires Saint-Luc  
10, av. Hippocrate  
1200 Bruxelles  
E-mail [christophe.scavee@uclouvain.be](mailto:christophe.scavee@uclouvain.be)  
Tel : +32.2.764.2808

## UNE CAUSE INATTENDUE DE MAJORATION DE LA TSH

S Martin<sup>1</sup>, F Perikel<sup>2</sup>, JP Martinet<sup>3</sup>, E Delgrange<sup>4</sup>

**La cause la plus fréquente d'hypothyroïdie est la thyroïdite chronique auto-immune. L'hypothyroïdie est dite réfractaire au traitement par thyroxine lorsque la TSH reste élevée malgré une dose dépassant 2,5 µg/kg/j. Dans ce cas, le clinicien sera le plus souvent face à un défaut de compliance ou d'absorption intestinale de la thyroxine. Nous rapportons le cas d'une patiente substituée pour une thyroïdite chronique auto-immune et dont la dose de thyroxine a été majorée devant une élévation de la TSH, finalement attribuable à l'apparition d'une insuffisance surrénalienne dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune. La substitution thyroïdienne, excessive, a failli précipiter une crise addisonienne.**

### INTRODUCTION

En dehors des formes iatrogènes, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie périphérique est la thyroïdite chronique auto-immune pour laquelle on ne dispose pas de traitement étiologique. Le traitement est donc substitutif, basé sur l'administration de thyroxine dont l'objectif sera de normaliser le taux de TSH (1). La dose quotidienne attendue pour un adulte est de l'ordre de 1.6 µg/kg. Lorsque la TSH reste élevée, on augmente la posologie de 12,5 à 25 µg, en proposant d'attendre au minimum 6 à 8 semaines avant de contrôler la TSH vue l'inertie habituelle de l'axe thyroïdienne (1). Il est rare que l'on doive dépasser une dose de 2.25 µg/kg/j chez un adulte de plus de 65 kg (2). On pourra dès lors qualifier l'hypothyroïdie de « réfractaire » au traitement par thyroxine lorsque la TSH reste élevée malgré une dose dépassant 2,5 µg/kg/j (3). Dans ces circonstances, avant de majorer encore la posologie, le clinicien devra rechercher une cause d'augmentation des besoins en thyroxine (prise de poids ou grossesse) ou, plus fréquemment, un manque de compliance thérapeutique voire la prise d'un médicament inhibant l'absorption intestinale de la thyroxine. S'il existe un doute quant à la prise correcte de la médication, un test de charge orale par 1 mg de thyroxine pourra être proposé (4). En cas de malabsorption de la thyroxine, il faudra songer à l'association possible de la thyroïdite

chronique auto-immune à une gastrite atrophique ou à une maladie coéliqua. Néanmoins, une autre maladie n'interférant pas avec l'absorption de la thyroxine peut dans ce contexte être responsable de l'élévation de la TSH. Nous allons en décrire un cas.

### CAS CLINIQUE

Une femme née en 1967, a développé à l'âge de 40 ans une hypothyroïdie franche avec une T4 libre abaissée à 0.60 ng/dl (0.70 - 1.60) et une TSH majorée à 55.6 µU/ml (0.3 - 4.5). Les anticorps anti-thyroperoxydase étaient à 4525 UI/ml (0 - 6). Moyennant un traitement par thyroxine dont la posologie a été graduellement majorée jusqu'à 150 µg, la TSH s'est entièrement normalisée avec une valeur à 1,48 µU/ml un an plus tard. En 2010, la dose a dû être majorée à 175 µg et l'évolution est demeurée favorable jusqu'au tout début de l'année 2013. La patiente s'est alors plainte d'une fatigue anormale avec une diminution de l'appétit, une perte de force musculaire et des myalgies proximales. Une prise de sang a été réalisée le 14 janvier et montrait une discrète perturbation des tests hépatiques et, surtout, une formule biologique d'hypothyroïdie avec une TSH à 64.79 µU/ml et une T4 libre à 0.93 ng/dl. La compliance au traitement ayant toujours été bonne et la patiente n'ayant pas reçu de médicament modifiant l'absorption ou le métabolisme de la thyroxine, la posologie du traitement substitutif a alors été rapidement majorée jusqu'à 250 µg. Au contrôle biologique du 21 février, la TSH était normalisée à 1.93 µU/ml mais la perturbation des tests hépatiques s'était nettement accentuée : transaminases GPT à 7 fois et YGT (gamma GT) à 3 fois la normale, sans hypergammaglobulinémie ni présence d'anticorps anti-muscles lisses. Le médecin traitant, inquiété par la dégradation de l'état clinique, avec des nausées et des vomissements journaliers, des épigastralgies transfixiantes, l'apparition de malaises hypotensifs et une perte de poids de 7 Kg, notant également un teint bronzé anormal pour la saison, a décidé d'envoyer d'urgence la patiente en consultation de gastro-entérologie le 25 février.

**MOTS-CLÉS** ► Auto-immunité, thyroïdite chronique auto-immune, hypothyroïdie réfractaire au traitement, polyendocrinopathie auto-immune

Dans ses antécédents médicaux, outre la thyroïdite d'Hashimoto, on pouvait noter une ménopause précoce à l'âge de 39 ans, raison pour laquelle la patiente bénéficiait d'un traitement hormonal substitutif. Dans les antécédents familiaux, il existait un diabète de type 1 chez sa fille. La patiente évoquait aussi une ménopause précoce chez sa mère, à l'âge de 37 ans, et un diabète a priori de type 2 chez son père. Enfin, il y aurait eu un antécédent de vitiligo chez sa grand-mère paternelle.

À l'examen clinique, on constatait que, malgré la perte de poids récente, la patiente restait plutôt corpulente, avec un BMI à 30,6 kg/m<sup>2</sup>. Sa tension artérielle était à 105/80 mm Hg, avec une légère tachycardie à 106 battements/minute. Il existait une mélanodermie importante, diffuse, plus marquée au niveau des coudes, des plis palmaires et des gencives. Les ongles de la patiente montraient également de discrètes taches brunâtres. La manœuvre de Gowers (cette manœuvre consiste à se relever de la position accroupie, et permet de mettre en évidence une faiblesse musculaire de la ceinture pelvienne) était réalisée difficilement. Le reste de l'examen clinique et en particulier l'examen abdominal était sans particularité.

Une nouvelle exploration biologique a été réalisée (Tableau 1). Le bilan thyroïdien montrait cette fois une majoration de la T3 et de la T4 libres, pour une TSH encore dans les normes. Le taux de cortisol, prélevé à 11h du matin, était effondré à 0,4 µg/dl. Un nouveau dosage de cortisol et d'ACTH fut réalisé le lendemain à 8h, confirmant la suspicion d'insuffisance cortico-surrénalienne primaire (ou maladie d'Addison): la cortisolémie matinale était effondrée à moins de 0,15µg/dl, avec des valeurs d'ACTH bien supérieures

à la normale, à plus de 1500 pg/ml. De plus, les biologies ultérieures montrèrent des taux d'aldostérone bas avec une rénine très élevée, et des taux de DHEA libre et sulfate abaissés, confirmant l'origine périphérique du trouble. Les résultats des sérologies établirent ensuite l'origine auto-immune de la maladie d'Addison, avec présence d'anticorps anti-surrénale et anti-21hydroxylase (5 UI/L pour une normale < 1 ; dosage immunoradiométrique). Enfin, vu le contexte familial (vitiligo, diabète de type 1, ménopause précoce) et surtout personnel de la patiente, avec la présence de trois maladies endocriniennes, nous avons pu replacer cette insuffisance surrénalienne dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune (PEA) de type 2, associant maladie d'Addison, thyroïdite d'Hashimoto et insuffisance gonadique. La dose de thyroxine a d'emblée été réduite à 150 µg et un traitement substitutif par hydrocortisone et fludrocortisone instauré avec une amélioration clinique frappante et une normalisation complète des paramètres biologiques (Tableau 1).

## DISCUSSION

Le spectre clinique de l'insuffisance surrénalienne évolue : la tuberculose est en recul, de nouvelles étiologies émergent comme la nécrose hémorragique bilatérale des surrénales ou les formes associées au SIDA (5), mais la cause la plus fréquente, représentant environ 80 % des cas, est l'atrophie auto-immune dont la prévalence semble augmenter et est actuellement estimée dans nos pays à environ 90 cas par million d'habitants (6), avec une prédominance féminine. Dans environ 60 % des cas, l'insuffisance surrénalienne sera associée à une ou plusieurs autres atteintes auto-immunes. La coexistence de

Tableau 1. Données biologiques et traitement

Dates	09/05/2007	04/03/2008	03/02/2010	14/01/2013	21/02/2013	25/02/2013	30/09/2013
<b>Traitement en cours</b>							
L-thyroxine (µg)		150	150	175	250	250	150
Hydrocortisone (mg)							20
<b>Valeurs biologiques</b>							
TSH (µU/ml) (0.30 à 4.50)	55.63	1.48	5.94	64.79	1.93	1.29	1.25
T4 libre (ng/dl) (0.70 à 1.60)	0.60	1.26	1.18	0.93	1.42	1.54 *	1.37
T3 libre (pM/l) (2.6 à 5.7)						6.4	
GPT (U/l) (3 à 36)			11	83	251		30
YGT (U/l) (10 à 75)			22	136	247		54

\* Valeurs normales 0.70 à 1.48 ng/dl

dysfonctions d'au moins deux glandes endocrines secondairement à un processus auto-immunitaire définit les PEA (7-10). En 1981, Neufeld *et al.* (11) établirent que les maladies d'Addison auto-immunes associées à d'autres maladies auto-immunes surviennent sous deux formes cliniquement distinctes : le type 1, rare maladie autosomique récessive que l'on sait maintenant due à des mutations avec perte de fonction du gène *Aire*, se manifestant le plus souvent dès l'enfance par la triade candidose chronique, insuffisance surrénalienne et hypoparathyroïdie, et le type 2, caractérisé par la présence d'une maladie d'Addison auto-immune associée à une dysthyroïdie auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto ou maladie de Graves-Basedow) et/ou un diabète de type 1. D'autres atteintes auto-immunes « mineures », endocrines ou non, peuvent être retrouvées de manière variable dans les PEA, dont les plus fréquentes sont un hypogonadisme hypergonadotrope, un vitiligo, une alopécie, une gastrite atrophique, avec ou sans anémie de Biermer, une maladie coéliqua et une hépatite chronique auto-immune (7-11). Les PEA de type 2 sont les plus fréquentes et, au fil du temps, la tendance est de désigner sous ce vocable toute association d'au moins deux atteintes auto-immunes (12). Dans sa forme classique décrite par Neufeld (11), la PEA-2 se manifeste habituellement à l'âge adulte, durant la 3ème et 4ème décennie. Elles touchent principalement les femmes, avec un ratio de trois pour un (8, 9). Il a été observé que les PEA-2 sont de nature familiale et se retrouvent volontiers sur plusieurs générations, via une transmission autosomique dominante à pénétrance variable (8, 9). Ce syndrome semble d'origine polygénique, avec une association pour certains gènes HLA, notamment DR3 et DR4 (7-9). Si la pathogenèse des PEA-2 reste à ce jour mal connue, il semble néanmoins que la combinaison de gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux soit à l'origine d'une perte de la tolérance immunitaire à certains de nos propres antigènes, menant à une destruction auto-immune des organes visés et aboutissant à terme à une insuffisance sécrétoire de ceux-ci (8, 9). Le caractère auto-immun des atteintes peut généralement être mis en évidence par la présence d'auto-anticorps spécifiquement dirigés contre les organes touchés. Leur dosage, ainsi que les tests fonctionnels subséquents permettent de poser le diagnostic (8, 9). Ainsi, une fois le diagnostic d'insuffisance surrénalienne établi, un des premiers examens à faire sera la recherche d'auto-anticorps dirigés contre les surrénales (10). En cas d'étiologie auto-immune, ceux-ci sont présents dans presque 100% des cas au moment du diagnostic, et dans 85 à 89% des cas, lorsque dosés à n'importe quel moment de la maladie (7, 8). Les principaux antigènes contre lesquels ils sont dirigés sont les enzymes de la stéroïdogénèse, essentiellement la 21-hydroxylase, mais la 17-alpha-hydroxylase et la P450<sub>scc</sub> sont également des cibles potentielles (7-9).

Si ces anticorps sont présents, des investigations supplémentaires sont rarement nécessaires (7-10).

Les connaissances actuelles en matière de maladies auto-immunes s'accordent à les considérer comme des maladies chroniques, apparaissant après une longue période de latence durant laquelle le patient reste le plus souvent asymptomatique (13). Il est intéressant de noter que l'histoire naturelle des endocrinopathies auto-immunes, telle que celles retrouvées dans le cadre des PEA, comporte une phase « pré-clinique », souvent de plusieurs années, caractérisée dans un premier temps par la présence d'auto-anticorps circulants, marqueurs de la maladie et dirigés contre l'organe cible, mais sans altération fonctionnelle de celui-ci. Puis, suite à la destruction progressive des cellules endocrines, apparaît une altération de tests fonctionnels de l'organe avec dans le cas de la maladie d'Addison un déficit en minéralocorticoïdes (et une majoration de la rénine) qui précède habituellement le déficit en glucocorticoïdes (et la majoration de l'ACTH), le patient restant néanmoins asymptomatique. Le dosage du couple rénine et aldostérone peut donc aider au diagnostic précoce de l'insuffisance surrénalienne périphérique et a l'avantage par rapport à l'ACTH de ne pas devoir être prélevé sur glace et par rapport au cortisol de ne pas nécessiter un prélèvement à 8 heures du matin (et, le cas échéant, l'arrêt des oestro-progestatifs). À ce stade, des événements requérant une majoration de sécrétion de cortisol, tels une infection, une chirurgie, un traumatisme ou toute autre cause de « stress » pour l'organisme, peuvent précipiter une défaillance surrénalienne (7). Finalement, le phénomène auto-immunitaire aboutit à une insuffisance sécrétoire de la glande, avec l'apparition des manifestations cliniques subséquentes : il s'agit du stade « clinique » de la maladie (7-10). La plupart des patients souffrant de PEA-2 passent donc par une phase où, ne présentant de manière symptomatique qu'une seule endocrinopathie auto-immune, la ou les autre(s) atteinte(s) du syndrome « complet » sont déjà présentes de manière silencieuse. Ces patients sont dits porteurs d'une PEA-2 *incomplète* et ce n'est qu'après une période de latence, de plusieurs années voir parfois dizaines d'années, que le syndrome complet se révèle.

Les patients porteurs d'une atteinte monoglandulaire auto-immune sont à considérer comme à risque de développer d'autres maladies auto-immunes, pouvant entrer dans le cadre d'une PEA-2 (9, 13), en particulier ceux chez qui il existe une histoire familiale (9). Ils doivent impérativement bénéficier d'un suivi médical attentif et régulier sur le long terme afin de déceler précocement toute nouvelle manifestation du syndrome. Comme il existe des marqueurs sérologiques fiables et des tests fonctionnels pouvant témoigner du développement de la maladie avant son stade clinique, certains experts recommandent

même un dépistage prospectif à la recherche d'autres atteintes glandulaires « latentes » chez les patients présentant une maladie endocrinienne auto-immune unique (8, 9, 13). Il faut néanmoins noter que parmi les patients présentant une thyroïdite chronique auto-immune ou un diabète de type 1, très peu vont développer une maladie d'Addison. Cela a été bien étudié pour le diabète de type 1 : 0.7 à 3 % sont porteurs d'anticorps anti-21 hydroxylase et 0.5% ont une insuffisance surrénalienne clinique (14).

Actuellement, la prise en charge thérapeutique des PEA-2, consiste en l'ensemble des traitements des composantes du syndrome prises individuellement. Le plus souvent, il s'agira donc d'associer les thérapies de substitution hormonale des différentes glandes atteintes. Néanmoins, il ne s'agit pas de faire une simple « addition » de traitements, puisque les hormones entre-elles peuvent présenter des interférences significatives. Les glucocorticoïdes exercent physiologiquement un frein sur la sécrétion de TSH (15), probablement essentiellement au niveau hypophysaire (16). Une inhibition de la sécrétion de TSH est possible dans le syndrome de Cushing et en cas d'administration prolongée de glucocorticoïdes. À l'inverse, une majoration biologique réversible de celle-ci est fréquemment retrouvée en cas d'insuffisance surrénalienne. Elle disparaît avec l'instauration de la substitution en glucocorticoïdes, et n'équivaut certainement pas à une hypothyroïdie (1, 12). À côté de l'insuffisance surrénalienne, il existe d'ailleurs d'autres circonstances où le taux de TSH peut être majoré, sans qu'il n'y ait d'hypothyroïdie périphérique. Celles-ci sont rappelées en tableau 2.

Il faut donc rester vigilant : le développement d'une maladie d'Addison peut donner le change pour l'apparition d'une hypothyroïdie de novo ou d'une insuffi-

sance en substitution thyroïdienne lorsque celle-ci est déjà traitée (1, 3, 10). Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes favorisent le métabolisme hépatique des glucocorticoïdes, raccourcissant leur demi-vie (9, 10, 13). Ainsi, l'instauration d'une thérapie de substitution thyroïdienne chez un patient présentant une maladie d'Addison sous-jacente méconnue, est susceptible de précipiter une décompensation surrénalienne aiguë, que nous savons potentiellement grave et mortelle (8-10).

Le cas clinique présenté illustre bien la latence observée avant le développement d'un syndrome polyendocrinien cliniquement « complet » et l'importance des interrelations entre glucocorticoïdes et hormones thyroïdiennes. En effet, la patiente présentait une hypothyroïdie depuis quelques années, ce qui, via un ralentissement du métabolisme hépatique du cortisol, réduisait sans doute initialement l'impact clinique de la maladie d'Addison. Néanmoins, avec la progression de l'atrophie glandulaire et du déficit en hormones surrénaliennes, certaines manifestations cliniques d'Addison sont apparues, notamment la fatigue et la faiblesse musculaire, pouvant également donner le change pour des symptômes d'hypothyroïdie. De même, une élévation des taux de TSH est apparue à la biologie, suite au déficit en glucocorticoïdes. Tout ceci a laissé suspecter une aggravation de l'hypothyroïdie, semblant nécessiter une majoration du traitement substitutif. À ce moment, le « surdosage » en hormones thyroïdiennes précipita la maladie surrénalienne vers un tableau plus sévère: peu à peu, l'état de la patiente se dégradait, avec des vomissements, une fatigue intense et des malaises hypotensifs. Une fois l'instauration du traitement substitutif des surrénales et la diminution de la posologie en hormones thyroïdiennes, l'amélioration clinique fut spectaculaire. Enfin, concernant la perturbation des

**Tableau 2. Causes d'élévation de la TSH**

Hypothyroïdie périphérique latente (T4 normale) ou avérée (T4 diminuée ; TSH en principe > 10 µU/mL)
Convalescence de maladies non thyroïdiennes
Exposition au froid (arctique)
Début de traitement par amiodarone
Arrêt du traitement par thyroxine chez un patient euthyroïdien
Traitement par métoclopramide ou dompéridone
Insuffisance surrénale
Insuffisance rénale terminale (diminution de la clairance de la TSH)
Insuffisance thyroïdienne (T4 diminuée ; TSH < 10 µU/mL)
Résistance aux hormones thyroïdiennes (T4 augmentée)
Adénome hypophysaire thyroïdienne (T4 augmentée)

tests hépatiques, les sérologies spécifiques ont permis d'exclure l'hépatite auto-immune, qui aurait pu venir compléter le syndrome de PEA-2. L'anamnèse et les résultats biologiques, ont aussi permis d'éliminer la majorité des causes fréquentes d'hépatopathie, comme une hépatite virale, une étiologie toxique ou médicamenteuse, ou (vu la mélanodermie) une hémochromatose. De plus, nous constaterons la normalisation progressive et complète de la cytolysé et de la cholestase après contrôle à distance. Ces éléments plaident pour une origine mixte à ces troubles hépatiques initiaux, entre surdosage en hormones thyroïdiennes, maladie d'Addison et stéatose hépatique. En effet, un excès d'hormones thyroïdiennes, tout comme une insuffisance surrénalienne, peuvent perturber les tests fonctionnels hépatique (17, 18). De plus, l'obésité de la patiente (BMI >30), permet de suspecter une stéatose hépatique, rendant sans doute le foie plus sensible aux deux autres causes précitées.

## CONCLUSION

Les polyendocrinopathies auto-immunes sont des maladies rares mais dont certaines présentations peuvent être dramatiques, avec risque de décès, du fait d'une insuffisance surrénalienne méconnue. Il est dès lors indispensable aux praticiens de les garder en mémoire dans le suivi de toute maladie auto-immune d'apparence initialement isolée afin de les reconnaître et les diagnostiquer précocement. Le diagnostic se base sur la présentation clinique, complétée par une révision des antécédents personnels et familiaux, ainsi que sur les tests fonctionnels et les

dosages sérologiques ciblés. Ainsi, dans le cas décrit, l'augmentation de la TSH observée dans le cadre d'une hypothyroïdie due à une thyroïdite chronique auto-immune substituée par thyroxine, non expliquée par un manque de compliance ou une interférence médicamenteuse, aurait pu faire évoquer un défaut d'absorption digestive du fait d'une gastrite auto-immune ou d'une maladie coeliaque associée, mais était finalement due au développement d'une maladie d'Addison.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ La dose substitutive moyenne de thyroxine en cas d'hypothyroïdie périphérique est de 1.6 µg/kg pour un adulte de plus de 65 kg. Une dose > 2.5 µg/kg nécessite un bilan étiologique.
- ▶ En cas d'instauration ou de modification de traitement thyroïdien substitutif chez un patient atteint d'hypothyroïdie auto-immune, il faut être attentif aux éventuelles manifestations cliniques de maladie d'Addison. S'il existe une suspicion, un dosage de la rénine plasmatique et de l'aldostérone et/ou de l'ACTH et du cortisol permettra d'exclure le diagnostic.
- ▶ Chez les patients associant hypothyroïdie et insuffisance surrénalienne (dans le cadre d'un hypopituitarisme ou d'une polyendocrinopathie auto-immune), il faut débiter le traitement de l'insuffisance surrénalienne avant l'instauration ou la majoration de la thérapie thyroïdienne substitutive.

## RÉFÉRENCES

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI *et al.* Clinical practice guidelines for hypopituitarism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18: 989-1027.
2. Mistry D, Atkin S, Gunasekaran S, Sylvester D, Rigby AS, England RJ. Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 384-387.
3. Ramadhan A, Tamilia M. Treatment-refractory hypothyroidism. *Can Med Ass J* 2012; 184: 205-209.
4. Ain KB, Refetoff S, Fein HG, Weintraub BD. Pseudomalabsorption of levothyroxine. *JAMA* 1991; 266: 2118-2120.
5. Carey RM. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1103-1105.
6. Meyer G, Neumann K, Badenhop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 367-373.
7. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and Autoimmune polyendocrine Syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23: 327-364.
8. Kahaly G J. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 11-20.
9. Dittmar M, Kahaly GJ. Extensive personal experience: Polyglandular Autoimmune Syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983-2992.
10. Napier C & Pearce SHS. Autoimmune Addison's disease. *Presse Med* 2012; 41: 626-635.

## RÉFÉRENCES

11. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981;60: 355-362.
12. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068-79.
13. Betterle C, Lazzarotto F & Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 225-233.
14. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Nether J Med* 2009; 67: 376-387.
15. Wilber JF, Utiger RD. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J Clin Invest* 1969; 48: 2096-2103.
16. Samuels MH, Luther M, Henry P, Ridgway EC. Effects of hydrocortisone on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 211-215.
17. Fagioli S, Van Thiel DH. The liver in endocrine disorders. In Rustgi VK, Van Thiel DH, eds. *The liver in systemic disease*. New York, USA: Raven Press, 1993: 285-7.
18. Bernsmeier C, Heim MH. Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique. *Forum Med Suisse* 2011; 11: 53-57.

## ABSTRACT

### An unexpected cause for TSH enhancement

Chronic autoimmune thyroiditis is the most common etiology of hypothyroidism. This condition is considered treatment-refractory when TSH levels remain elevated despite thyroxine dosages exceeding 2.5µg/Kg/day. Given such a scenario, the physician is often confronted with either poor treatment compliance or decreased intestinal absorption of thyroxine. We report the case of a woman undergoing thyroxine treatment for chronic autoimmune thyroiditis, whose thyroxine dosages had been increased on account of rising TSH levels. These latter were in fact due to the development of adrenal insufficiency in the setting of an autoimmune polyglandular syndrome. It may be assumed that the excessive replacement therapy might have likely induced an Addisonian crisis.

## KEY WORDS

Autoimmunity, chronic autoimmune thyroiditis, treatment-refractory hypothyroidism, autoimmune polyglandular syndrome

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Stagiaire en Médecine Interne
- <sup>2</sup> Médecin Généraliste
- <sup>3</sup> Service de Gastro-Entérologie
- <sup>4</sup> Service d'Endocrinologie et de Diabétologie, Centre Hospitalier Universitaire Dinant-Godinne UCL Namur

Correspondance :  
**Pr. E. DELGRANGE**

CHU Dinant-Godinne UCL Namur  
Service d'Endocrinologie et Diabétologie  
Avenue G. Thérasse 1  
B-5530 Yvoir  
E-mail: [etienne.delgrange@uclouvain.be](mailto:etienne.delgrange@uclouvain.be)

## UNUSUAL PRESENTATION OF BILATERAL NECROTIZING FASCIITIS IN THREE CHILDREN DURING THE SAME PERIOD IN BELGIUM

C. Karastathi (1), D. Bulckaert\*(2), I. de Mey (3), L. Cifci (3), M. Goyette (4), A. Lafosse (4), B. Bayet (4), Th. Detaille (5), N. Najafi (2), V. Van Gorp (2), A. de Selys (3), I. Hubloue (2), J. Vanclaire\*\* (3), D. Van der Linden (1)

**Necrotizing fasciitis (NF) is a rare, rapidly progressive, and life-threatening bacterial infection of the fascia and subcutaneous cellular tissues. NF's most prominent clinical sign is severe pain, which is out of proportion with the physical examination findings, in a context of inflammatory syndrome. We report three NF cases caused by Group A beta-hemolytic streptococci (GABHS) in immune-competent children, with bilateral expression and occurring within a 3-month period in Brussels.**

### INTRODUCTION

Necrotizing fasciitis (NF) is a rare, rapidly progressive and life-threatening bacterial infection of the fascia and subcutaneous cellular tissue. It has been reported for centuries under different names. The earliest report is attributed to Hippocrates in the 5th century BC. "Many were attacked all over the body when the exciting cause was a trivial accident... Flesh, sinews, and bones fell away in large quantities. There were many deaths" (1). The first modern report as "hospital gangrene" was in 1871 by Jones J, an army surgeon, during the US civil war. The term "necrotizing fasciitis" was used for the first time in 1952 by Wilson (1, 2).

NF is classified according to the causative agent (2). Type I is polymicrobial (Gram-positive cocci, gram-negative rods and anaerobes) and tends to occur in patients with significant comorbidities (diabetes mellitus, chronic renal failure, immunodepression,) (3). Type II, most common in otherwise healthy individuals, is caused by group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS).

Pediatric risk factors for the development of NF include chronic illness, trauma, surgery and recent *Herpes zoster* infection, although a proportion of patients have no identifiable risk factors (3, 4, 5).

### CASE REPORTS

We report 3 cases of NF caused by GABHS in immunocompetent children with bilateral expression within a period of 3 months in Brussels (Belgium), which is exceptional since epidemiological studies show an annual incidence of 0.13-0.21 per 100.000 children. (3, 6, 7).

#### Case 1

A 3-year-old girl, previously healthy, presented with high fever (40°C) and throat pain for one week. She was treated with acetaminophen three days earlier for rhinopharyngitis and her sister recently received antibiotics for tonsillitis. Two days before admission bilateral leg pain appeared with a progressive refusal to walk. There was no history of trauma.

On admission she was irritable and febrile (40.5°C). Her vital signs showed tachycardia (173/min) and normal blood pressure (110/74 mm Hg). The ear nose throat (ENT) examination revealed tonsillitis, a raspberry-like red tongue and otitis media. Despite intense pain, no local signs were observed. Blood analysis showed an inflammatory syndrome with elevated C-reactive protein (CRP), leukocytosis, normocytic anemia and mild hyponatremia (Table 1). Throat swab grew for GABHS. Superantigens were found and are detailed in table 1.

Empirical treatment with intravenous (IV) third-generation cephalosporin (cefotaxime 50 mg/kg/dose/6h) and supportive treatment was initiated. An ultrasound (US) of both lower limbs was performed 12 hours later for persisting pain and revealed the presence of a bilateral phlegmonous infiltration compatible with an early stage of necrotizing fasciitis (Figure 1).

The patient was transferred to a pediatric intensive care unit (PICU). Antibiotic therapy was switched to IV clindamycin (10 mg/kg/dose/8h) and penicillin G (100.000 IU/kg/dose/6h). Urgent surgical drainage of

**MOTS-CLÉS** ► Necrotizing fasciitis, children, invasive group A beta-hemolytic streptococcal infection, streptococcal toxic shock syndrome

the suspected areas did not reveal the presence of pus. Due to development of necrotic hemorrhagic areas (Figure 2) on left and right calves, large debridement and circular discharge incisions were performed (Figure 3). Deep bacterial cultures grew for GABHS. Histology confirmed the diagnosis of NF (Images 4A, B, and C). At D11 the patient was discharged from PICU. A skin graft was performed at day 20 and her outcome was finally favorable.



**Figure 1** ► Ultrasound of suspected area of case 1 at day 1 showing fluid infiltration along the surface of the medial gastrocnemius muscle fascia, extending from the upper portion of the calf to the ankle



**Figure 2** ► Necrotic lesions of case 1



**Figure 3** ► Surgical debridement of case 1

## Case 2

A 3-month-old boy presented to the emergency department for a 3 days history of high fever (39°C), irritability and loss of appetite. Perforated bilateral otitis media was diagnosed. He received his second scheduled vaccine shots (pneumococcal conjugated and a combined hexavalent) five days earlier and he had a surgical intervention for anal abscess the previous month.

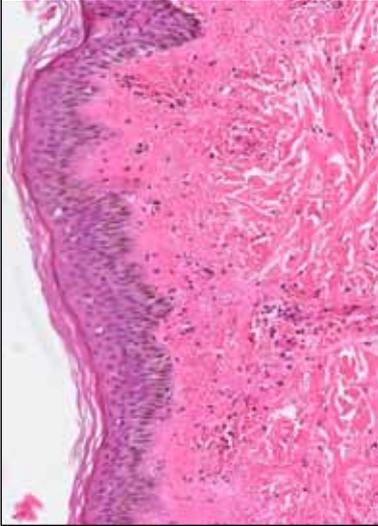
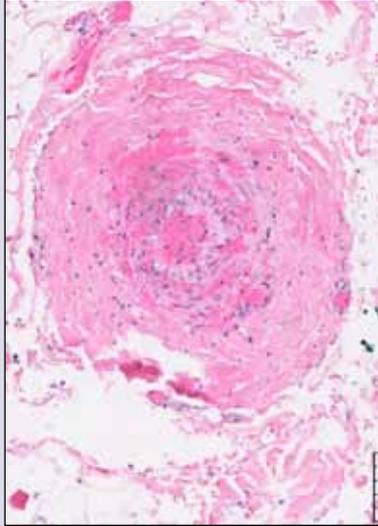
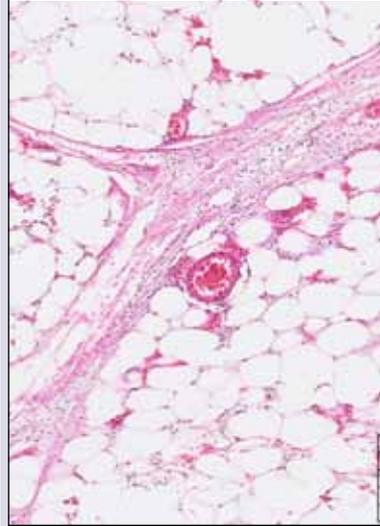
On admission, the patient was in septic shock and presented two episodes of cardio-respiratory arrest. He was immediately transferred to PICU where he was intubated and stabilized. He presented an important abdominal distension with ileus for which an explorative laparoscopy was performed. Except from ascites, it revealed no abdominal abnormalities. The work-up revealed an important inflammatory syndrome with electrolyte disorders and disseminated intravascular coagulation (DIC) (Table 1). The empirical treatment with third generation cephalosporin (cefotaxime 50 mg/kg/dose/6h) and metronidazole (10mg/kg/dose/8h) initiated at admission was switched to IV penicillin and clindamycin on the second day in accordance with the bacteriological results (cerebral spinal fluid (CSF), blood and throat swab cultures positive for GABHS), meeting the criteria for a streptococcal toxic shock syndrome (STSS). Intravenous immune globulin (IVIG) (1gr/kg/24h during 48h) was also administered.

At day 3 of hospitalization, the patient developed an erythema of the right abdominal flank (Figure 5). US revealed a large fluid accumulation between the subcutaneous fat tissue and the muscular layer and also a muscular underlining, compatible with NF (Figure 6). A large surgical debridement of both flanks was performed (Figure 7). Bacteriological analyses of the operated sites grew for GABHS. Superantigens were found and are detailed in table 1. The patient was discharged after 30 days including 20 days in PICU.

## Case 3

A previously healthy 1.5-year-old girl was admitted to the emergency room with persistent high fever (40°C) for 6 days. A few days before she was diagnosed with pharyngitis and a bilateral otitis media, treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and acetaminophen. She had been recently exposed to scarlet fever. The day before admission she presented with intense pain and edema of both hands and refused to walk. On admission, the patient was lethargic, with a temperature of 37,7°, tachycardic (190/min) with low blood pressure (75/55 mm Hg) and extremely irritable on mobilization. Clinical examination revealed bilateral otitis, a raspberry tongue and tonsillitis. Moreover an erythematous rash was noted

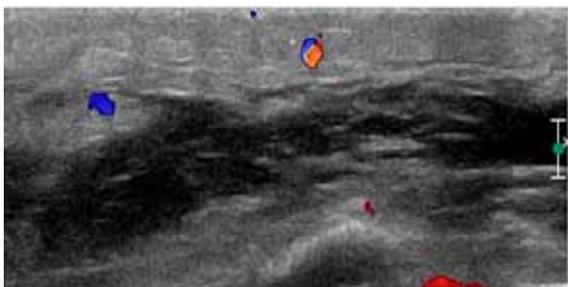
**Figure 4 - Anatomopathological analysis: Epidermis and dermis at high magnification.**

		
<p><b>A.</b> The epidermis is unremarkable. Mixed discrete inflammatory infiltrate in perivascular position with lymphohistiocytes and a few polymorph nuclear neutrophils. Significant bleeding suffusions dissecting collagen fibers of the dermis.</p>	<p><b>B.</b> Cutting at high and medium power level of the hypodermis. Vessel thrombosis.</p>	<p><b>C.</b> Cutting at high magnification of the hypodermis. Discrete and mixed inflammatory infiltrate in fibrous septa of adipose lobules and around vessels without frank signs of vasculitis. Significant extravasation of red blood cells dissecting adipose lobules and necrosis of collagen's bundles.</p>



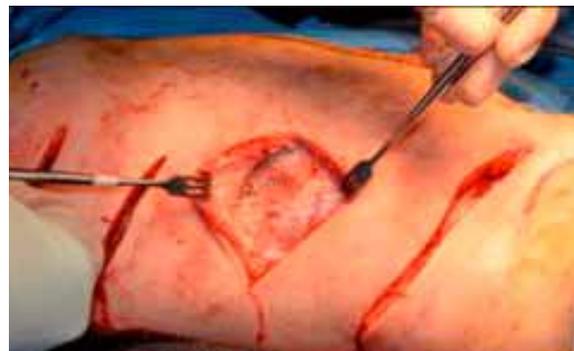
**Figure 5 ▶ Case 2 : Large erythema of the right abdominal flank**

Inflammatory aspect of the right flank on day 4. On palpation, the suspected area was very sensitive with an extensive edema and soft tissue tension. After 12h, the left flank presented the same aspect.



**Figure 6 ▶ Ultrasound of case 2**

Ultrasound of suspected area of case 2. Diffuse infiltration of subcutaneous tissues with streaks of liquid of 8 mm accumulating in the fascia layer, compatible with the diagnosis of NF.



**Figure 7 ▶ Fasciotomy of right flank**

During incision, the surgeon reports the presence of a dishwater"-colored fluid, associated to a large area of tissue underlining/dissection along the subcutaneous planes. A grey coloration and significant thickening of the muscular fasciae were observed.

Table 1 - Comparison of the patients			
	CASE 1	CASE 2	CASE 3
Age	3,5 y	3 m	1,5 y
Sexe	Female	Male	Female
<b>Medical history</b>			
Previous health status	Healthy	Perianal abscess	Healthy
Concurrent varicella	No	No	No
Skin injury	No	Perianal surgery 3w before	No
Other risk factors	ENT infection	Sibling ENT infection	ENT infection
High fever	Yes	Yes	Yes
Severe pain	Yes	Evaluation not possible	Yes
<b>Clinical signs at presentation</b>			
Tachycardia	Yes	Yes	Yes
Hypotension	No	Yes	Yes
Skin erythema	24h after admission	72h after admission	No
Skin edema	24h after admission	72h after admission	Yes
Skin tenderness	Yes	Yes	Yes
Skin ecchymosis	No, yes 48h later	No	No
Blistering	No	No	No
Crepitus	No	No	No
Sensory loss	No	No	24h after admission
<b>Laboratory findings</b>			
Hemoglobin, g/dL	9,2	10	11,5
White blood cell count , per mm <sup>3</sup>	18,5	7,5	17,3
C-reactive protein, mg/L	447	380	305
Sodium, mmol/L	133	132	135
Creatinine, $\mu$ mol/L	45,08	46,85	33,59
Glucose, mmol/L	4,16	4,55	5,83
<b>Score LRINEC (/15)</b> (Table 2)	9 – High	8- High	6-Intermediate
<b>STSS</b>	No	Yes	Yes
<b>Cultures</b>			
Throat swab	GABHS Positive	GABHS positive	Negative
Blood culture	Negative	GABHS positive	GABHS positive
Tissue bacteriology	GABHS positive	GABHS positive	GABHS positive
GABHS Serotypes	Spe A, B and F	Spe A, B and F,	Spe A, B and F,
	emm 1	emm 1	emm3
Others	Not performed	CSF GABHS positive	CSF negative
		Urine GABHS positive	
<b>Other investigations</b>			
US	Phlegmonous infiltration both legs	Image of NF	Subcutaneous edema
CT scan-MRI	Not performed	Not performed	Not performed
Frozen biopsy	Not performed	Not performed	Not performed
<b>Outcome</b>			
Survival	Yes	Yes	No
Morbidity	Large scars due to split thickness skin grafts	Linear Scars	/

on the cheeks and chin. Both hands were extremely swollen with a capillary refill of 4 seconds. Blood analysis revealed leukocytosis, elevated CRP, mild hepatic cytolysis and elevated lactic acid (Table 1). Lumbar puncture was normal. Ultrasonography of hands and wrists showed subcutaneous edema.

Supportive therapy was immediately initiated with fluid boluses and morphine. Third-generation cephalosporin was started and evaluation by the surgical team was realized every two hours. At admission in PICU, she was still in severe pain, despite high doses of morphine. IVIG and aspirin were added for suspected Kawasaki syndrome. In less than 12 hours, blood culture grew for GABHS. Superantigens were found (Table 1). Twenty-four hours after admission progressive anesthesia of the right thumb was noted requiring urgent surgical exploration. During the surgical intervention, an extended carpal tunnel release was performed and revealed a turbid liquid in the ulnar bursa with signs of rhabdomyonecrosis. Deep cultures were positive for GABHS. Unfortunately the patient presented a cardiac arrest during surgery and demised despite active resuscitation. Autopsy was not conducted.

## DISCUSSION

### Clinical presentation

Recognition of NF remains challenging because of insidious, non-specific initial presentation. In NF the infection starts at the level of the subcutaneous fat and deep fascia. The epidermal and the overlying skin are minimally affected in the early stage (4,6). Exquisite pain, more usually described as pain out of proportion to the physical findings, may therefore be the only early indication and can be considered as the hallmark tip-off for diagnosis (7-10). The explanation for such pain is based on the fact that fascia are richly innervated with sensory receptors. Infants usually present with irritability, refusal to bear weight or move the affected extremity. Fever and tachycardia accompany the local signs in the early stage but shock and altered mental status typically develop during the first 24 to 48 hours of disease progression. The classic textbook picture of hemorrhagic bullae, crepitus and skin necrosis does not usually occur before day 4 or later (7, 11).

Our patients were objectively in severe pain on admission despite subtle cutaneous signs. Two factors delayed diagnosis of first and third case: A bilateral extremity involvement is very rarely described in the NF literature (3,4,5,7,10,12) and the lack of recent trauma, skin infection or varicella. In our cases, the portal of entry is most probably the throat with secondary hematogenous dissemination.

One can argue that the clinical presentation was more severe in the third patient who received NSAID. Since 1995, multiple retrospective and prospective clinical studies have been investigating the role of NSAID in the GABHS and other bacterial infections as well as in viral infections (5,7,13). However the controversy remains. A recent study realised in mice by Hamilton and al has shown that the use of NSAID can deteriorate the outcome of GABHS infections (13). However the virulence of the etiologic agent, the stage of the infection, the type of NSAID and the timing of the administration are determinant factors for the outcome (5,13). We need to underline that in pediatric patients the administration of NSAID is combined with acetaminophen which makes difficult to determinate the role of each agent on the course of the infection. Additional studies are required to define the exact mechanism of the NSAID. Nevertheless pediatricians should alert the parents for the possible complications of the use of NSAID in the suspected or established GABHS soft tissues infections.

### Laboratory findings

Laboratory findings associated with NF are nonspecific, including an elevated white blood cell count with a left shift, raised CRP (both appearing relatively early), coagulopathy, decreased serum sodium, elevated lactate, creatinine kinase and plasma creatinine.

The Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC- table 2,15) has been retrospectively developed as a diagnostic tool from a series of adult patients diagnosed with NF (11, 12, 14). Adult patients with scores greater than 6 on admission had a positive predictive value of 92% for NF and a negative predictive value of 96% (11). Although LRINEC has never been studied in children, our patients had LRINEC scores of 8, 9 and 6 respectively suggesting that this score could be applied to children. This score may help to guide the diagnosis on admission (11).

### Microbiological findings: toxin gene profiles

Although most infections due to GABHS are limited to the skin and nasopharyngeal mucosa, some lead to severe invasive disease, causing STSS (case 2&3 –criteria: table 3) and NF. Among the virulence determinants in the aggressiveness of diseases caused by GABHS, streptococcal pyrogenic exotoxins (Spe) and protein M play important role (15). The GABHS of our cases have been classified according to CDC protocol on the invasive strains of GABHS (Table 1). A full description of the role and pathogenicity of Spe are outside the scope of the present article.

Table 2- LRINEC Score

Laboratory	Points
<b>CRP (mg/L)</b>	
<150	0
≥ 150	4
<b>Total WBC (c/mm<sup>3</sup>)</b>	
<15	0
15-25	1
>25	2
<b>Hb (g/dL)</b>	
>13.5	0
11-13.5	1
<11	2
<b>Sodium (mmol/L)</b>	
≥ 135	0
<135	2
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	
≤ 1.6	0
>1.6	2
<b>Glucose (mg/dL)</b>	
≤ 180	0
>180	1

## Imaging

The diagnosis of NF is usually based on clinical symptoms and biological criteria. Nevertheless, imaging can help to differentiate most superficial infection from necrotizing fasciitis. While computed tomography is unable to differentiate the inflammation of the deep fascia, Magnetic Resonance Imaging (MRI) facilitates the detection of the deep fascia thickening, caused by focal fluid collection and hyperemia in the necrotic area. The MRI can also detect soft tissue gas production and retention (16). MRI has a sensitivity of 90-100% but a specificity of 50-85% for detecting deep soft-tissue involvement (16,17). Characteristic findings include fascial thickening on T2 images with enhancement after administration of contrast, but these findings can also be found after trauma or other causes of inflammation (16,17). This technique is rarely available in an emergency setting and indication has to be bal-

anced with the risk associated with the interdepartmental transfer of critically ill patients from the ED/ICU to the radiology department. Moreover, in pediatric patients a general anesthesia is often necessary and could delay the procedure and early surgery.

US findings in NF are fluid accumulation in the deep fascia layer and the thickening of the subcutaneous layer. (18). This technique, rarely used by adults because the increased echogenicity of the hypodermal tissue stops the US transmission, is a technique of choice in pediatric patients where the soft tissues are thinner and accurate description of the deeper planes is easier. However, it remains operator-dependent and should not delay the surgical investigation when NF is suspected. Patient 1 & 2 were successfully diagnosed with US.

## Other diagnostic tools

### Finger test

In 1984 and 1997, Stamekovic and Majeski underlined the crucial role of finger test and frozen section biopsy for early NF diagnosis (19): after local anesthesia of the suspected area, an incision of 2 cm is made in the skin down to the deep fascia. Lack of bleeding is a sign of necrotizing fasciitis. Sometimes "dishwater"-colored fluid is seeping from the wound. A gentle manoeuvre with the index finger is performed: If the tissues dissect with minimal resistance, the "finger test" is considered as positive (20). This finger test is particularly useful in case of diagnostic doubt prior aggressive and extensive surgery and/or in case imaging (such as MRI or US) is not immediately available.

### Frozen biopsy

Incisional biopsy down to the fascia level with immediate frozen section, culture and gram stain examination can be done in another approach. Obliterative vasculitis of the subcutaneous vessels, acute inflammation as well as tissue necrosis are pathognomonic histological findings. Frozen-section biopsy is only useful in the early stage of the disease. Later, once the necrotizing process becomes extensive, all the soft-tissue layers, including the skin, are involved and the pathognomonic signs are histologically indistinguishable from other necrotizing processes (21).

One limitation of this procedure could be the restricted after-hours availability of anatomopathologists.

### Type of surgery

Stoneback *et al.* (17) have reported that a prolonged time period between hospital admission and opera-

**Table 3: Criteria - Streptococcal Toxic Shock Syndrome (CDC 2011)**

<b>Diagnosis = A1 + B1 + B2</b>		<b>Probable diagnosis = A2 + B1 + B2</b>	
<b>A: Isolation of group A streptococci</b>			
1. From a sterile site (blood, cerebrospinal fluid (CSF), pleural fluid, peritoneal fluid, or a tissue biopsy specimen)			
2. From a non-sterile body site (throat, vagina, sputum or superficial skin lesions)			
<b>B: Clinical signs of severity</b>			
1. Hypotension = systolic BP < 90 mmHg (< Percentile 5 following children's age)			
2. Clinical and abnormal laboratory test results (requires ≥2 criteria)			
Renal impairment			
Creatinine levels >2 mg/dL for adults or ≥ 2 the upper reference range value for age;			
If renal disease, a 2-fold or higher elevation over the baseline level			
Coagulopathy			
Platelet count less than 100 X 10 <sup>9</sup> /L (< 100,000/μL) or disseminated intravascular coagulation			
Liver abnormalities			
AST, ALT, or total bilirubin levels ≥ 2 the upper reference range value for age			
If liver disease, a 2-fold or higher elevation over the baseline level			
Acute respiratory distress syndrome (ARDS) - Defined by			
- Acute onset of diffuse pulmonary infiltrates and hypoxemia in the absence of cardiac failure,			
- Evidence of diffuse capillary leaking manifested by acute onset of generalized edema, or			
- Pleural or peritoneal effusions with hypoalbuminemia			
Soft tissue necrosis,			
Necrotizing fasciitis, myositis, or gangrene			
A generalized erythematous macular rash that may desquamate			

five debridement was the only potential factor associated with an unfavorable outcome of NF.

Patient 2 presented with multiple organ failure (MOF) and severe coagulation disorders. Patient 1 had stable general condition. We decided urgent surgical exploration with multiple incisions, abundant flushing, excision of all the affected muscular fascia and drainage without any resection of skin. Optimal surgical timing and type of intervention remain questioned.

When the patients are in severe condition (septic shock complicated by MOF and/or severe coagulation disorders), they may not tolerate the surgical stress related to extensive debridement (22). After reviewing the literature, it seems that selective debridement can be helpful to attenuate the high tension, improve blood perfusion of the involved area and

potentiate the antibiotics effects. At a second time, a larger debridement can be practiced (22).

Whatever early or late debridement is chosen, we underline the crucial role of supportive care for the patient during the preoperative and postoperative critical care.

### Antibiotherapy

While surgical debridement is the cornerstone of necrotizing fasciitis management, appropriate antibiotic selection is required to reverse and halt further bacterial spread.

Once a GABHS has been identified, IV administered penicillin G is the drug of choice. Some experts recommend simultaneous administration of clindamycin for its anti-toxin action (4, 7). Duration of antibiotic

therapy has not been studied in randomized trials but most experts suggest continuation of therapy until no additional surgical debridement is needed and the patient has no longer manifestations of systemic inflammation. This generally results in at least a 10 to 14 day antibiotic course.

### Intravenous Immune Globulin (IVIG)

In children the role of IVIG is even more controversial than in adults. We found two retrospective cohort studies exploring the clinical outcomes of IVIG as an adjuvant treatment in children with STSS who received clindamycin (23, 24). Despite the limitations of both studies, no statistically significant benefit was shown.

The advantage of IVIG seems to depend on the timing of administration and may have no clinical benefit if administered in a late stage of the NF. Moreover, the concurrent administration of clindamycin may improve the outcome at such an extent that no significant benefit can be added by IVIG treatment.

One can argue that the very low incidence of NF will never allow proper randomized clinical trials to answer this question. Due to the high fatality rate of this disease, it might be reasonable to propose IVIG administration. Patients 2&3 received IVIG during 48h.

### Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO)

The use of adjunctive therapies as HBO for necrotizing fasciitis infection has been debated for long time and continues to be controversial. Studies in animals and humans have shown that the HBO therapy enhances the oxidation and the efficacy of antibiotics

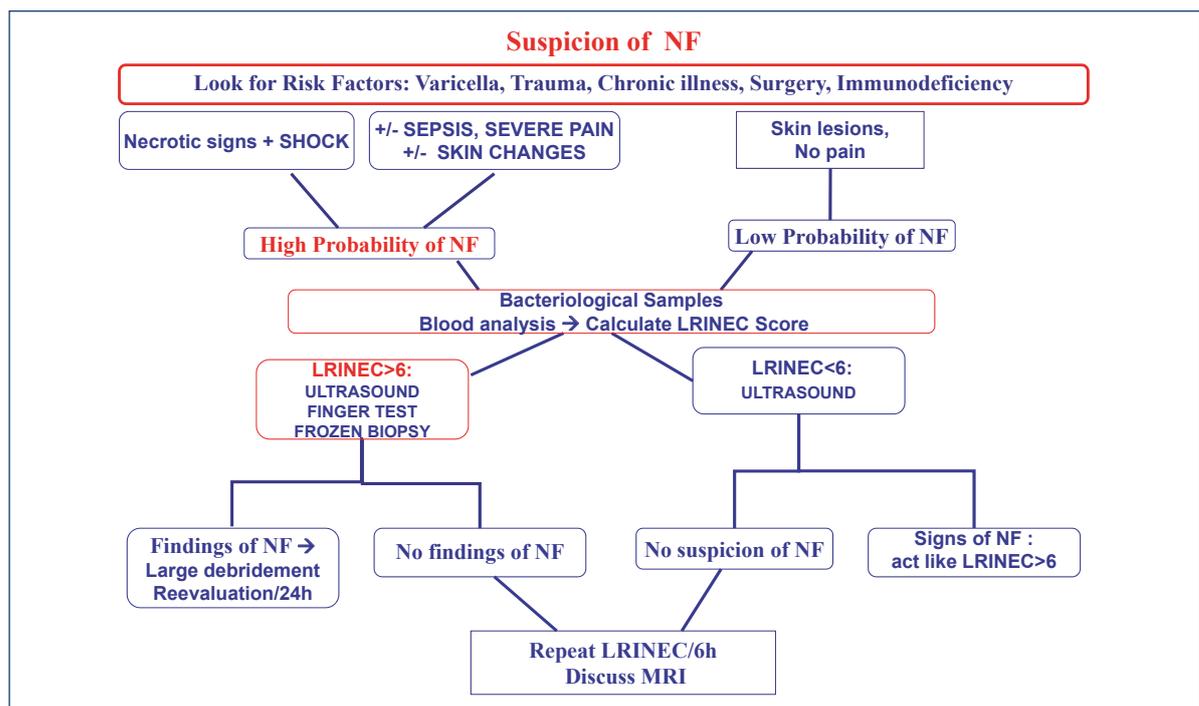
by increasing local oxygen tension in tissue. However these studies have been retrospective, poorly controlled and non-randomized. Clinical benefits of them have been shown mainly demonstrated in patients with clostridial infection (type 1 NF) (8, 9, 17). Moreover, this kind of treatment is not available in many hospitals and transfer of unstable patients to benefit from HBO can be difficult and risky.

### CONCLUSION

We described three cases with an unusual presentation of NF occurring within a period of 2 months in Brussels. All three cases were bilateral, GABHS-related and probably resulted from hematogenous spread of an ENT-infection in apparently immunocompetent children. None was secondary to varicella. Clinical findings are the cornerstone in the recognition of NF and LRINEC seems to be a useful score in early diagnosis. If imaging (US in first instance or MRI) are available in an emergency setting, those investigations can quickly guide the diagnosis but should never delay urgent life-saving surgery. Finger test and rapid frozen section analysis are important tools that can help the physicians in case of diagnosis doubt or when urgent imaging is not available.

### PRACTICAL RECOMMENDATIONS

After having discussed those cases, met the experts and reviewed the literature, we suggest a practical algorithm that is now implemented in our institution (see algorithm).



Algorithm ► Suspicious of NF

## RÉFÉRENCES

- Descamps V, Aitken J, Lee MG. Hippocrates on necrotizing fasciitis. *Lancet* 1994; 344(8921): 556.
- Jamal N, Teach SJ. Necrotizing Fasciitis. *Paediatric Emergency Care* 2011; 27(12):1195-1199.
- Eneli I, Davies HI. Epidemiology and outcome of necrotizing fasciitis in children: an active surveillance study of the Canadian paediatric surveillance program. *J Pediatr* 2007; 151(1):79-84.
- Stevens DL. Streptococcal Toxic Shock syndrome: spectrum of the disease, pathogens is and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1(3): 69-78.
- Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwarz B, Green K, the Ontario Group A Streptococcal Study Group *et al*. Invasive Group A Streptococcal Disease in Children and Association With Varicella-Zoster Virus Infection. *Pediatrics* 2000; 105(5):E60.
- Hollm-Delgado MG, Allard R, Pilon PA. Invasive group A streptococcal infections, clinical manifestations and their predictors, Montreal 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(1):77-82.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics* 1998; 101(1Pt 1):136-40.
- Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2009; 208(2):279-88.
- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB 3rd. Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 2010; 39(2):261-5.
- Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R, Rogers FR, Childers ER, Oberg KC *et al*. Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg* 2002; 68(2): 109-16.
- Simonart Th, Simonart J-M, Derdelinckx I, De Dobbeleer G, Verleysen A, Verraes S *et al*. Value of standard Laboratory tests of the early recognition of Group A beta-haemolytic Streptococcal Necrotizing Fasciitis. *Clin Infect Dis* 2001; 32:e9-12.
- Henriette S, Kaguelidou F, Lorrot M., Bidet P, Bourrillon A, Bingen E *et al*. Infections Invasives à Streptocoque A chez l'enfant: manifestations cliniques et caractérisation moléculaire.
- Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Bryan AE. Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group A streptococcal myonecrosis. *J Infect Dis* 2014; 1;209(9):1429-35.
- Thomas AJ, Meyer TK. Retrospective Evaluation of Laboratory-Based Diagnostic Tools for Cervical Necrotizing Fasciitis. *Laryngo-scope* 2012; 122(12):2683-2687.
- Schmitz FJ, Beyer A, Charpentier E, Normark BH, Schade M, Fluit AC *et al*. Toxin-gene profile heterogeneity among endemic invasive European group A streptococcal isolates. *J Infect Dis* 2003; 15;188(10):1578-1586.
- Malghem J, Lecouvet F, Omoumi P, Maldague B, Vande Berg B. Necrotizing fasciitis: Contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine* 2013; 80:146-154.
- Stoneback JW, Hak DJ. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis. *Orthopaedics* 2011; 34(3):196.
- Yen ZS, Wang HP, Ma HM, Chen SC, Chen WJ, *et al*. Ultrasonographic screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med* 2002; 9(12): 1448-1451.
- Stegeman SA<sup>1</sup>, Nijhuis I, van Leeuwen AM, Bonsing BA, Steenvoorde P. The value of frozen section biopsy in diagnosing necrotizing fasciitis: proposal of a new grading system. *J Tissue Viability* 2012; 21(1):13-16.
- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB. Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 2010; 39(2):261-265.
- Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R, Rogers FR, Childers ER, Oberg KC *et al*. Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg* 2002; 68(2): 109-116.
- Hong GL, Lu CJ, Lu ZQ, Li MF, Qiu QM, Liang H *et al*. Surgical treatment of 19 cases with vibrio necrotizing fasciitis. *Burns* 2012; 38(2):290-295.
- Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Föllin P *et al*. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 1;37(3):333-340.
- Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2009; 1;49(9):1369-1376.

## RÉSUMÉ

La fasciite nécrosante est une infection bactérienne rare du fascia et des tissus sous-cutanés, rapidement évolutive et de morbidité et mortalité importantes. La clinique est dominée par une douleur sévère, disproportionnée par rapport aux signes locaux, accompagnée d'un syndrome inflammatoire important. Nous rapportons 3 cas de fasciite nécrosante causées par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, survenus à Bruxelles sur une période de 3 mois, chez des enfants immunocompétents.

## MOTS-CLÉS

Fasciite nécrosante, enfants, infection invasive à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, choc toxique streptococcique

## AFFILIATIONS

- (1) Pediatric infectious diseases, General Pediatrics, Cliniques universitaires St Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium
- (2) Pediatric Emergency Department and Intensive Care Unit of Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium
- (3) Pediatric Department of Clinique Saint Jean, Brussels, Belgium
- (4) Plastic Surgery of Cliniques Universitaires St Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium
- (5) Pediatric Intensive Care Unit, of Cliniques universitaires St Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

### Acknowledgements

- Dr D.Dumitriu from the Pediatric Radiology Departement of the Cliniques universitaires Saint Luc
- Dr N. Najafi and Dr V.Van Gorp (UZ VUB) for their contribution in the care of one of the patients.

## NOTES

- \* Equivally contributed to this paper
- \*\* Equivalent co-senior author

Communicating author :  
**Pr. DIMITRI VAN DER LINDEN, MD, PhD**

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Maladies infectieuses pédiatriques,  
Service de Pédiatrie Générale  
10, Avenue Hippocrate  
1200 Bruxelles

E-mail : [dimitri.vanderlinden@uclouvain.be](mailto:dimitri.vanderlinden@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, 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. (1/2 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 séabilité de 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 prendre le relais d'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'UNI DIAMICRON 60 mg. **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 sulfonylurées, 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 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 resucrage peuvent s'avérer nécessaires 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. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** **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. **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: **Hypoglycémies:** 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, 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 adrénérurgiques 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). -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 sulfonylurées, 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 sulfonylurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **SURDOSAGE:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possible 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:** 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 hémo vasculaires. **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. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 07/2012. **Date d'approbation du texte:** 09/2012 \*Pour une information complète se référer au RCP

# 12e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 21 mars 2015  
Auditoire Roi Baudouin B  
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles

8h30: Accueil

9h00: **Introduction**

Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

Grande Conférence de Diabétologie

Modérateur: Pr J-P. Thissen

9h10: *La chirurgie de l'obésité: nouveau traitement du diabète de type 2?*

Pr F. Pattou (CHU Lille)

Session de Diabétologie

Modérateurs: Drs J-F. Vanderijst & P-Y. Van Gils

9h45: *Anciens et nouveaux hypoglycémiant: quid de leur sécurité cardio-vasculaire?*

Pr M. Buysschaert (CUSL Bruxelles)

10h15: *Les glucorétiques inhibant le SGLT dans le traitement du diabète de type 2: quel rapport coûts-bénéfices?*

Pr MP. Hermans (CUSL Bruxelles)

10h45: Pause café

11h15: *Le permis de conduire chez le patient diabétique*

Dr V. Preumont & Pr B. Vandeleene (CUSL Bruxelles)



XXIe Lecture AE Lambert (avec le soutien du groupe de recherche Servier)

Modérateur : Pr M. Buysschaert (CUSL Bruxelles)

11h45: *Les gliptines dans le traitement du diabète de type 2 en 2015*

Pr B. Charbonnel (CHU Nantes)

12h30: Lunch & visite de l'exhibition

Grande Conférence d'Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

14h05: *Syndrome des apnées du sommeil: le point de vue de l'endocrinologue*

Pr C. Cortet-Rudelli (CHU Lille)

Session d'Endocrinologie

Modérateurs : Drs O. Alexopoulou & G. Beuken

14h45: *Prévention de l'hyperthyroïdie induite par les produits de contraste iodés*

Dr S. Thilmann (CUSL Bruxelles)

15h10: *Attitude pratique devant une petite taille chez l'enfant*

Dr Ph. Lysy (CUSL Bruxelles)

15h40: *Bilan d'une gynécomastie*

Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

16h00: **Clôture**

**Inscription pour le 11 mars 2015 :** 40,00 € livre des conférences & lunch inclus  
Gratuit pour les étudiants et MACCS

**Informations :** Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles  
☎ 02/764 54 74 📠 02/764 54 18 📧 roxane.lecocq@uclouvain.be

**Accréditations :** *Matin (Diabétologie): Ethique & économie (rubrique 6): ACCORDEE (3 CP)*  
*Après-midi (Endocrinologie): réunion nationale (rubrique 3): demandée*



Le médicament  
de **qualité** au  
**prix le plus bas**

**72%**  
des médicaments Apotex  
sont les moins chers  
des génériques en Belgique<sup>\*,\*\*</sup>



■ Le moins cher en Belgique  
■ Disponible en Belgique



[www.apotex.com/be](http://www.apotex.com/be)



## Directives aux auteurs....

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



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, 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.

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, Heidbüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etexilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. Louvain Med 2012; 131 (1): 5-10.

**Citing books:** Buysschaert M. Diabétologie clinique. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

**Citing chapters:** Buysschaert M. Autres diabètes. In: Diabétologie clinique, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

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.

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

## 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](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

**Dénomination :** Xolair 75 mg solution injectable. Xolair 150 mg solution injectable. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution claire à opalescente, de couleur légèrement jaune à brune.

**Indications thérapeutiques :** Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

**Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère. La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 - 600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. **Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques :** Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair. Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme. L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer. En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3). **Populations particulières : Sujet âgé (65 ans et plus).** Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes. **Insuffisance rénale ou hépatique.** La pharmacocinétique de Xolair n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants en dessous de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Réservez uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Plus de 4 400 patients atteints d'asthme allergique ont été randomisés

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100										
>100-200										
>200-300										375
>300-400										525
>400-500									450	600
>500-600									600	
>600-700		225								
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2

NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour établir une recommandation de posologie

dans les études d'efficacité contrôlées consultées avec Xolair. Sur la base des données cliniques, il est attendu un taux d'environ 16% de patients traités par Xolair présentant des événements indésirables. Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés susceptibles d'être liés au médicament ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit ; Rare : Angioedèmes ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue. **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. ; Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; ; Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Evénements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. Les événements thromboemboliques artériels comprenaient : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91 - 1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24 - 5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume-Uni - EU/1/05/319/005+008. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 24.10.2013

BE1402172946 - 06/02/2014

Xolair® 75 mg PP: 207,65 €  
Xolair® 150 mg PP: 398,26 €



Lorsqu'une association CSI + LABA\* à forte dose ne suffit pas à assurer un contrôle suffisant et que les symptômes d'asthme allergique sévère s'aggravent...

**XOLAIR® VOUS  
DONNE LE POUVOIR  
DE CONTRÔLER**

**LE RISQUE  
D'EXACERBATIONS<sup>1-5\*\*</sup>**

\* CSI: corticostéroïde en inhalation; LABA: bêta<sub>2</sub>-agoniste à durée d'action prolongée

\*\* Toutes ces études cliniques portaient sur des patients âgés de 12 ans ou plus.

1 Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16. 2 Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-8. 3 Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). *Allergy* 2004;59:709-17. 4 Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90. 5 Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61. Erratum in: *Eur Respir J* 2001;18:739-40.

**Xolair®**  
omalizumab