

**Le billet du mois de F. Diévert**

**Optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque par le NT-proBNP**

**Endocardite infectieuse : revenir à une antibioprophylaxie plus large ?**

**Les valvulopathies médicamenteuses**

**Quel bilan minimal pour le sportif du dimanche ?**

**Lésion coupable ou non : même traitement ?**



### COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Humbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziàud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99  
E-mail : info@performances-medicales.com

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

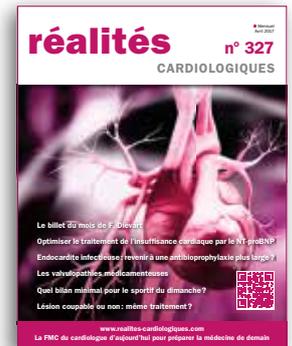
### IMPRIMERIE

Impression : bialec  
23, allée des Grands Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission Paritaire : 0122 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2017

## Sommaire

Avril 2017

# n° 327



## BILLET DU MOIS

- 3** **Traitement du diabète de type 2: la molécule ou la glycémie?**  
F. Diévert

## REVUES GÉNÉRALES

- 9** **Comment optimiser le traitement des patients insuffisants cardiaques grâce au suivi guidé par le NT-proBNP?**  
F. Beauvais
- 15** **Les valvulopathies médicamenteuses**  
C. Tribouilloy, Y. Jobic
- 22** **Endocardite infectieuse: faut-il revenir à une antibiothérapie plus large?**  
F. Delahaye
- 25** **Quel bilan minimal pour le sportif du dimanche?**  
J.-L. Bussière
- 32** **Lésion coupable ou non: même traitement?**  
H. Benamer

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture : ©Liya Graphics/Shutterstock.com

## ■ Billet du mois

# Traitement du diabète de type 2 : la molécule ou la glycémie ?

*“Malheureusement la nature n’a pas été assez gentille pour faire les choses aussi simples que nous aurions voulu qu’elles soient. Il nous faut affronter la complexité.”*

~ Théodore Dobzhansky (1900-1975), biologiste et généticien.



**F. DIÉVERT**  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Il y a une vision simpliste du diabète de type 2 qui consiste à faire de la glycémie et/ou de l’HbA1c l’objectif principal de sa prise en charge par ce qui est improprement dénommé des antidiabétiques et qui sont, en l’espèce, des molécules d’action complexe et surtout multiple dont l’un des effets est la diminution de la glycémie.

### ■ Un bénéfice microvasculaire qui ne peut plus être admis

Il a été admis par une majorité de médecins que la diminution de la glycémie, en tant que telle, permet de diminuer les complications microvasculaires associées à la maladie diabétique (rétinopathie, néphropathie, neuropathie...). Les recommandations ont donc incité à tout mettre en œuvre pour diminuer la glycémie et atteindre des objectifs d’HbA1c. Or, force est de reconnaître que de telles recommandations conduisent à une pratique qui n’est pas suffisamment validée, voire non validée.

L’argument principal pour soutenir l’approche glucocentrée du diabète de type 2 est l’étude UKPDS. Cette étude cumule cependant tant de défauts dans sa méthode (étude ouverte avec analyse tous les 6 mois des résultats, pas de protocole statistique ou d’hypothèse préalable clairement définis, changement des critères d’évaluation en cours d’étude, changement des méthodes de mesure des critères en cours d’étude, multiples sous-groupes, multiples comparaisons...) que son résultat ne peut pas – et ne devrait pas – être considéré comme valide. Tout juste peut-il être considéré comme éventuellement indicatif.

De plus, à partir de la base de données de l’étude UKPDS, c’est-à-dire à partir de l’étude d’observation qui a été faite et non à partir de l’étude d’intervention, il a été prétendu qu’à toute diminution de 1 % de l’HbA1c est associée une diminution de 37 % des événements microvasculaires. Or, dans un essai dénommé VADT paru en 2008, nettement plus fiable sur le plan de la méthode que l’étude UKPDS, il y a eu entre les groupes comparés de façon randomisée et prospective une différence

## I Billet du mois

de 1,5 % d'HbA1c et il n'y a eu aucune différence de survenue de quelque événement microvasculaire que ce soit (rétinopathie, neuropathie, néphropathie...). Plus encore, dans l'étude SUSTAIN-6 parue en 2016, comparant deux doses de semaglutide au placebo et en double aveugle, sous forte dose de semaglutide, il y a eu une diminution de 1,4 % d'HbA1c et sous faible dose une diminution de 1,1 %. Or, dans cette étude, en prenant en compte l'ensemble des patients ayant reçu le semaglutide par rapport à l'ensemble des patients ayant reçu le placebo, il y a une diminution significative des néphropathies (HR : 0,64 ; IC 95 % : 0,46-0,88) mais, en parallèle, une augmentation significative des rétinopathies (HR : 1,76 ; IC 95 % : 1,11-2,78).

Force est donc de reconnaître que le bénéfice microvasculaire de la diminution de la glycémie ne peut pas, ou ne peut plus, être une donnée validée.

### Un bénéfice macrovasculaire aléatoire

Si l'argument d'un bénéfice potentiel de l'abaissement de la glycémie s'est concentré sur les événements microvasculaires, c'est qu'il a fallu reconnaître précocement que cet abaissement préconisé de la glycémie ne procure pas de bénéfice macrovasculaire, en d'autres termes, qu'il n'est pas associé à une diminution du risque de décès cardiovasculaire (CV), du risque d'infarctus du myocarde (IDM) et/ou d'AVC. Plus encore, il a été démontré que certains traitements diminuant la glycémie augmentent (tolbutamide, muraglitazar), ou pourraient augmenter (rosiglitazone), l'un de ces risques. De même, il a été démontré, par des études plus fiables que l'étude UKPDS, qu'une diminution de la glycémie peut augmenter le risque de mortalité totale et/ou cardiovasculaire : ce fut le cas dans les études ACCORD (2008) et NICE-SUGAR (2009) mais aussi, avec une fiabilité nettement

moins bonne, dans l'étude UGDP (1970) qui fut à l'origine de l'étude UKPDS.

De ce fait, en 2008, aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a demandé que chaque nouvelle molécule qui sera commercialisée dans un objectif de diminuer la glycémie chez les diabétiques de type 2 puisse démontrer qu'elle n'augmente pas le risque d'événements cardiovasculaires. C'est ainsi qu'ont été conçues des études dites de "sécurité cardiovasculaire" dont le principe consiste à randomiser des patients pour avoir soit un placebo, soit la molécule à l'étude afin de vérifier que le risque d'événements cardiovasculaires sous la molécule évaluée n'est pas supérieur de plus de 30 % à ce qui sera observé sous placebo. Un paradoxe complet dans le développement des molécules... En parallèle, et de façon dommageable, partant du principe que les traitements du diabète diminuent le risque d'événements microvasculaires, ce critère n'est pas toujours analysé dans ces essais ou, quand il l'est, c'est avec des définitions parfois différentes ne permettant pas de comparaison entre les études.

Et donc, par ce détour particulier de l'histoire d'un groupe thérapeutique, nous disposons maintenant des résultats de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés, bien conduits et de forte puissance, qui permettent pour partie de juger de l'effet clinique des hypoglycémiant réemment commercialisés ou en voie potentielle de commercialisation.

Un synthèse quantifiée précise de ces études est difficile à faire : s'il semble en apparence que les critères évalués sont homogènes, de fait, ils ne le sont pas toujours. Ainsi, le critère primaire comprend toujours les décès CV, les IDM et les AVC mais peuvent y être ajoutés les hospitalisations pour angor instable et/ou pour insuffisance cardiaque. Ainsi, il est difficile parfois de juger – ce qui a son intérêt chez les diabétiques – si le critère IDM prend en compte ou non, et selon quelle définition, les infarctus silencieux...

Enfin, si une méta-analyse était effectuée, doit-elle considérer qu'il y a un effet classe et regrouper les résultats obtenus avec les divers inhibiteurs de la DPP-4, avec les divers agonistes du GLP-1, avec les gliflozines ?

### Une analyse des résultats individuels de ces essais permet toutefois quelques conclusions :

>>> La première est que les diverses molécules évaluées n'ont le plus souvent pas comme seul effet de diminuer la glycémie : elles agissent aussi, et de façon fort diverse, sur plusieurs paramètres comme le poids, la pression artérielle, le HDL cholestérol, la fréquence cardiaque... Cela ne devrait pas surprendre. Ainsi, par exemple, la DDP-4 (dipeptidyl peptidase 4) est une enzyme ubiquitaire qui agit sur de très nombreux métabolismes et a au moins 25 substrats différents, notamment et en sus du GLP-1, l'aprotinine, la bradykinine, l'endomorphine-2, les interleukines 2 et 1-bêta, le neuropeptide Y, la substance P et quelques peptides natriurétiques. Comment dès lors envisager que l'effet d'un inhibiteur des DPP-4 puisse se résumer à celui qu'il aura sur la glycémie ? Comment ne pas envisager qu'il puisse aussi avoir un effet sur l'insuffisance cardiaque ? Les molécules dites antidiabétiques ne sont donc pas que de simples hypoglycémiantes, elles interagissent avec de nombreux systèmes enzymatiques et/ou métaboliques et la résultante de leur action clinique ne peut donc pas être prévisible *a priori*, et ne peut notamment pas être déduite de l'effet qu'elles exercent sur la glycémie.

>>> La deuxième est que, dans toutes ces études, la différence moyenne d'HbA1c entre les groupes traités et les groupes sous placebo est comprise entre 0,3 et 0,5 % (avec des extrêmes pouvant aller de 0,20 à 0,60 %). Elle est donc relativement faible, relativement homogène mais toujours significative. Il est à noter que cette différence d'HbA1c ne reflète pas parfaitement l'effet hypoglycémiant

de la molécule évaluée car les investigateurs des études sont encouragés à atteindre une cible glycémique, et donc des hypoglycémiantes peuvent être ajoutés dans les groupes contrôles. De ce fait, il est faux de dire que les traitements évalués sont strictement comparés à des placebos : ils sont comparés à des placebos ET à quelques autres hypoglycémiantes ajoutés dans les groupes contrôles en cours d'étude. Cela rend relatives toutes les conclusions faites à partir de ces études : un potentiel effet bénéfique constaté peut ainsi être spécifique à la molécule évaluée mais peut aussi résulter d'un effet délétère des traitements ajoutés en cours d'étude dans les groupes contrôles.

>>> La troisième est qu'il est actuellement difficile d'envisager qu'il puisse y avoir un effet classe parmi les différentes classes évaluées et il semble plus raisonnable de conclure que chaque molécule a des effets propres, tout au moins sur le plan cardiovasculaire.

Ainsi, parmi les inhibiteurs de la DPP-4 évalués (sitagliptine, alogliptine, saxagliptine), il n'y a pas eu de démonstration d'une diminution du risque d'événements CV, mais il a été démontré que la saxagliptine augmente le risque d'insuffisance cardiaque.

À l'inverse, l'empagliflozine, premier inhibiteur de la SGLT2 évalué, diminue le risque d'insuffisance cardiaque, la mortalité CV et la mortalité totale. Toutefois, elle ne modifie pas le risque d'IDM et d'AVC.

Parmi les agonistes du GLP-1, le lixisénatide ne modifie pas le risque d'événements CV, le liraglutide diminue le risque cumulé de décès CV, d'IDM et d'AVC, de même qu'il diminue la mortalité CV et la mortalité totale mais n'a pas d'influence sur le risque d'insuffisance cardiaque. Quant au semaglutide, il diminue le risque cumulé de décès CV, d'IDM et d'AVC, mais ne diminue ni la mortalité CV ni la mortalité totale.

Enfin, une molécule particulière, l'alglitazar, un alpha/gamma PPAR agoniste, ne modifie pas le risque d'événements CV majeurs mais aggrave la fonction rénale et augmente le risque d'hémorragies digestives.

Malgré les limites de telles études, ces observations soulèvent trois questions importantes :

- Y a-t-il un effet groupe thérapeutique ? En d'autres termes, l'effet des hypoglycémiantes sur la glycémie permet-il de déduire un bénéfice clinique homogène et proportionnel à la baisse de glycémie obtenue ? La réponse est dans le résultat des études.

- Y a-t-il un effet classe parmi les différentes classes thérapeutiques du groupe des hypoglycémiantes ? En d'autres termes, dans une classe donnée, les résultats cliniques obtenus avec ses différentes molécules et les risques associés à chacune de ses molécules seront-ils homogènes ? La réponse est aussi dans les résultats des études.

- Dans le doute quant à la réponse à apporter aux deux questions précédentes, ne faut-il pas envisager que chaque molécule proposée comme hypoglycémiant soit spécifiquement évaluée dans un essai thérapeutique rapportant ses effets cliniques macrovasculaires et microvasculaires et ses effets indésirables, avant que son emploi ne soit préconisé ?

Ces questions émergentes et majeures pour la prise en charge du diabète de type 2 expliquent que soit promue et/ou que s'installe une nouvelle vision de sa prise en charge. Et c'est ainsi que, lors des derniers mois, quatre articles importants ont reflété cette évolution.

### Une remise en cause radicale des recommandations

L'article le plus critique sur la prise en charge actuelle du diabète de type 2 et sur

les concepts qui la sous-tendent est paru en septembre 2016 dans *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. Les auteurs de ce travail comparent les résultats de diverses méta-analyses, d'essais thérapeutiques contrôlés et d'une méta-analyse qu'ils réactualisent à ce qui est proposé dans les recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du diabète parues entre janvier 2006 et mars 2015. Les essais pris en compte sont ceux comparant une prise en charge intensive de la glycémie à une prise en charge moins intensive.

Ils concluent de l'ensemble des données disponibles qu'il n'y a aucune réduction significative du risque d'insuffisance rénale terminale, du risque de cécité et du risque de neuropathie clinique avec le contrôle intensif de la glycémie. En regard cependant, 100 % des recommandations affirmaient – et affirment – qu'un contrôle glycémique intensif permet de diminuer le risque de complications microvasculaires et de 77 à 100 % des recommandations proposent d'adopter un contrôle glycémique intensif afin de réduire le risque de complications microvasculaires.

La situation est plus contrastée concernant les complications macrovasculaires. L'ensemble des données disponibles ne montre pas de réduction significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs avec le contrôle glycémique intensif, à l'exception d'une réduction exclusive de 15 % en valeur relative du risque d'infarctus non fatal, mais sans aucune réduction de la mortalité cardiovasculaire. Concernant les recommandations thérapeutiques, avant 2008 et la publication des résultats de l'étude ACCORD ayant montré qu'un contrôle glycémique intensif peut augmenter la mortalité cardiovasculaire, 47 à 59 % des recommandations indiquaient qu'un contrôle glycémique intensif réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Après la publication des résultats de l'étude ACCORD, il y a encore 21 % des recommandations qui

## I Billet du mois

indiquent que le contrôle glycémique intense réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

### Un appel à de nouvelles recommandations

Un autre article d'importance est paru dans le *JAMA* le 26 janvier 2017. Il a pour auteurs Kasia J. Lipska, un endocrinologue, et Harlan M. Krumholz, un cardiologue. Ce dernier avait fait paraître en 2012, dans *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, une tribune argumentée demandant que, dans les prochaines recommandations nord-américaines pour la prise en charge des dyslipidémies, les seuils et cibles de LDL soient abandonnés et que l'on traite un risque plutôt qu'un paramètre lipidique. Et c'est ce qui fut fait dans les recommandations parues en novembre 2013 en Amérique du Nord, en tout accord, non pas avec H. Krumholz, mais avec ce qui est actuellement validé par la science.

L'esprit de l'article paru en janvier 2017 est le même et son titre est "*Est-ce que l'HbA1c est le critère pertinent pour les études dans le diabète?*".

L'argumentation est simple et peut être résumée en quelques points :

- l'objectif du traitement du diabète de type 2 est de réduire le risque de complications associées avec comme résultat d'améliorer la qualité et, si possible, la quantité de vie;

- le concept de l'utilité de la baisse de l'HbA1c, permettant l'enregistrement des traitements pour le diabète de type 2, a persisté malgré les échecs des études l'ayant invalidé;

- les résultats des essais thérapeutiques récents doivent faire évoluer la vision de la prise en charge afin qu'elle quitte une approche glucocentrée pour prendre en compte le fait que les traitements hypoglycémiant exercent des effets cliniques très différents selon les molécules;

- de ce fait, le type de molécule utilisée est d'une importance capitale dans la

prise en charge, car son effet clinique n'est pas prédit par son effet sur la glycémie. Par conséquent, il faut utiliser les traitements en fonction de leur effet clinique validé et non en fonction de leur effet sur la glycémie.

### Les auteurs rappellent aussi quelques données dérangeantes.

>>> En premier, si la metformine est la molécule proposée en première intention dans le traitement du diabète, le niveau de preuve d'un éventuel bénéfice de cette molécule est très faible, car issu d'un sous-groupe de 342 patients d'une étude conduite entre 1981 et 1998... Niveau de preuve qui n'a plus rien à voir avec celui dont on dispose maintenant pour les traitements ayant été évalués dans les essais récents de forte puissance. À titre indicatif, dans les deux essais récents ayant montré un bénéfice des traitements évalués contre placebo, le nombre d'événements du critère primaire était dans un cas 3 fois plus élevé (étude EMPAREG) et dans l'autre 3,8 fois plus élevé (étude LEADER) que le nombre de patients ayant reçu de la metformine dans UKPDS...

>>> En deuxième, si les sulfamides sont des traitements recommandés en deuxième intention dans la prise en charge du diabète, on ne dispose d'aucune étude à la méthode fiable ayant évalué l'effet des molécules de cette classe dans la prise en charge du diabète...

>>> En troisième, les auteurs rappellent que si la FDA a demandé des études de sécurité cardiovasculaire pour les nouveaux hypoglycémiant, sans obligation d'évaluer les effets microvasculaires de ces molécules, c'est parce qu'elle juge qu'il y a "*un espoir raisonnable que ces traitements diminuent le risque à long terme de telles complications du fait de la diminution de l'HbA1c*". Or, les données récemment accumulées démontrent que cette assertion n'est plus valide: il n'y a pas de corrélation

entre l'effet qu'une molécule exerce sur l'HbA1c et l'effet qui sera observé sur les complications microvasculaires. À cet égard, les auteurs rappellent les données présentées plus haut concernant le sémaglutide et indiquent que, dans une étude en cours (l'étude CANVAS évaluant la canagliflozine), alors que le traitement évalué diminue l'HbA1c, il augmente aussi le risque d'amputation de la jambe et du pied.

### Et déjà une évolution des recommandations

Le 24 août 2016, la Société suisse d'endocrinologie et de diabétologie validait un nouveau texte de recommandations intitulé "*Mesures visant le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2*".

Certes, ces recommandations reposent encore sur des objectifs glycémiques et précisent en exergue: "*Plusieurs études contrôlées concernant le diabète sucré de type 1 et de type 2 ont contribué à définir les objectifs d'équilibre glycémique. Ceux-ci permettent de prévenir ou de réduire les complications à long terme.*"

Certes, le traitement de première intention proposé dans ces recommandations reste la metformine et il est précisé que "*si, dans un délai de 3 mois après le début du traitement ou son adaptation, la valeur cible d'HbA1c individuelle n'est pas atteinte, le traitement doit être complété avec un ou plusieurs autres principes actifs hypoglycémiant...*" et que "*l'objectif consiste à atteindre la valeur cible d'HbA1c individuelle au cours des 3 mois suivants*". Pour cette société savante suisse, le choix du traitement doit prendre en compte l'efficacité (en termes de réduction relative de l'HbA1c), les contre-indications, le risque d'hypoglycémie, la prévention de la prise de poids, les modalités d'administration du médicament (orale ou injectable) et son coût.

**Mais la grande nouveauté de ces recommandations est constituée par un paragraphe dont les termes principaux sont les suivants :** “*La première question qui doit influencer le choix du traitement est la suivante : y a-t-il présence d’une maladie cardiovasculaire ? Si la réponse à cette question est oui, il faut privilégier un traitement associant metformine et un inhibiteur SGLT2 (empagliflozine) ou un agoniste du récepteur GLP-1 (liraglutide). Le choix entre l’inhibiteur SGLT2 ou l’agoniste du récepteur GLP-1 se fait en fonction de préférences que le médecin doit évaluer de façon individuelle avec le patient (administration orale ou par injection, accent mis sur la perte de poids, type d’effets secondaires, coût)...*”

Ces recommandations marquent donc, à petits pas toutefois, une évolution majeure : dans la prise en charge du diabète de type 2, si l’on est en prévention cardiovasculaire secondaire, le traitement doit se porter sur les deux molécules (et non pas classes) ayant démontré un bénéfice clinique, l’empagliflozine et le liraglutide. Cela devient le choix recommandé, pour le moment encore, en deuxième intention.

### ■ Avec leur complément...

On ne s’étonnera donc pas que le 16 décembre 2016 soit paru dans la revue *Circulation* un article dont le titre est “*Utilisation des inhibiteurs de SGLT2 dans les mains des cardiologues. Avec un grand pouvoir viennent les grandes responsabilités*”.

**Et, quel est l’objectif de cet article ? Éduquer les cardiologues sur les**

**mécanismes d’action et les effets indésirables de l’empagliflozine... afin qu’ils deviennent des prescripteurs et des utilisateurs de cette molécule. En résumé, faire en sorte que les cardiologues deviennent des prescripteurs de certains traitements utiles pour les diabétiques de type 2.**

### ■ Admettre la complexité

Ainsi, progressivement, au fur et à mesure des résultats des essais thérapeutiques contrôlés évaluant des hypoglycémifiants, ce qui a pu paraître comme une certitude (“*il faut diminuer la glycémie pour améliorer le pronostic du diabète de type 2*”) est maintenant l’objet d’un doute profond qui fait l’objet de publications dans des revues médicales de premier plan.

La méthode simple des essais cliniques a contribué à démonter la pensée simple qui régissait la prise en charge du diabète de type 2 et nous sommes maintenant face à une complexité non attendue. Tout indique, voire démontre déjà, que ce n’est pas la diminution de la glycémie qui permet d’améliorer le pronostic du diabète, ce sont certaines propriétés de certains traitements, de certaines molécules qui ont des actions multiples dont l’une est de diminuer la glycémie. La question maintenant posée est la suivante : est-ce en proposant un traitement adapté au diabète dans sa complexité physiopathologique que la maladie sous-jacente est améliorée et donc que la glycémie diminue et le pronostic s’améliore, ou est-ce parce que la glycémie diminue que le pronostic s’améliore, dans le cas où il s’améliore ? Le fait qu’il n’a pas été possible de corrélérer la baisse

de la glycémie à l’amélioration du pronostic, qu’il soit micro- ou macrovasculaire, fait envisager que l’amélioration du pronostic obtenu avec certaines molécules est un effet spécifique de celles-ci, parce qu’elles sont adaptées à la physiopathologie du diabète et que l’effet sur la glycémie n’est qu’une résultante de leur action et non pas le moyen par lequel elles améliorent le pronostic du diabète. Dans le traitement du diabète, l’approche centrée sur la glycémie et la physiopathologie, qui est certes nécessaire mais insuffisante, doit maintenant laisser place à une approche uniquement guidée par les résultats des essais thérapeutiques contrôlés.

Cela n’est pas sans rappeler certains propos d’Edgard Morin (“*L’Intelligence de la complexité*”, L’Harmattan, 1999) qui résume l’esprit des articles rapportés dans ce billet : “*La complexité nous apparaît, tout d’abord, effectivement comme de l’irrationalité, comme de l’incertitude, comme du désarroi, comme du désordre. Autrement dit, la complexité semble d’abord défier notre connaissance... Chaque fois qu’il y a irruption de complexité sous forme justement d’incertitude, d’aléas, il y a une résistance très forte.*”

**L’article de la revue *Circulation* incitant explicitement les cardiologues à prendre en charge le traitement du diabète de type 2 n’est-il pas un moyen pour vaincre cette résistance ?**

L’auteur a déclaré les conflits d’intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.



*Test early.  
Treat right.  
Save lives.\**

## **Derrière chaque test de biologie médicale, il y a une vie à sauver** *Améliorer la prise en charge de l'insuffisance cardiaque*

### **Diagnostiquer précocement**

L'insuffisance cardiaque chronique touche 1 à 3% de la population<sup>1</sup> avec un taux de mortalité à un an de 7,2%.<sup>2</sup>

Le dosage du NT-proBNP est recommandé pour le diagnostic<sup>3</sup>, le pronostic<sup>3</sup> et le suivi<sup>4</sup> de l'insuffisance cardiaque. Il permet aussi l'identification des patients diabétiques à haut risque d'évènements cardiaques.<sup>5</sup>

Le NT-proBNP est accessible dans la plupart des laboratoires de biologie médicale.

### **Optimiser la prise en charge thérapeutique**

Le suivi des patients peut être optimisé lorsqu'il est guidé par le taux de NT-proBNP.<sup>4</sup> Le NT-proBNP (ou BNP) doit faire partie du bilan réalisé au minimum tous les 6 mois<sup>6</sup> et sa diminution est corrélée à une amélioration clinique.<sup>3</sup>

Viser un taux de NT-proBNP < 1 000 ng/L est un objectif thérapeutique permettant de diminuer le nombre d'évènements et d'améliorer la qualité de vie.<sup>7</sup>

### **Sauver des vies**

Guider le suivi de l'insuffisance cardiaque chronique par le NT-proBNP permet de réduire le risque de mortalité de 30%.<sup>8</sup>

- 1 McMurray, J.J.V., Stewart, S. (2002). *Eur Heart J Suppl.* 4 (Suppl D). D50-D58
- 2 Maggioni, A.P. et al. (2013). *Eur J Heart Fail.* 15(7), 808-17
- 3 McMurray, J.J. et al. (2012). *Eur Heart J.* 33(14), 1787-847
- 4 Yancy, C.W. et al. (2013). *Circulation*
- 5 Huelsmann M. et al. (2013). *JACC.* 62(15),1365-72
- 6 Logeart D. et al. (2014). *Suppl. de la Revue du Praticien Médecine Générale.* (Tome 28 - n°926)
- 7 Januzzi et al. (2011). *JACC.* 1881-9
- 8 Felker, G.M. et al. (2009). *Am Heart J.* 158: 422-30

Le test proBNP II est un test immunologique pour la détermination quantitative in vitro de la partie N-terminale du peptide natriurétique de type B (pro Brain) dans le sérum et les plasmas humains. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et cobas e. Dispositif médical de diagnostic in vitro. Fabricant : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) – Distributeur : Roche Diagnostics France.  
Lire attentivement les instructions figurant dans la fiche technique. PA-299-14 - 10/2014



## I Revues générales

# Comment optimiser le traitement des patients insuffisants cardiaques grâce au suivi guidé par le NT-proBNP ?

**RÉSUMÉ :** L'utilisation des peptides natriurétiques BNP et NT-proBNP s'est largement développée ces dernières années. En tant que biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, ils sont une aide complémentaire précieuse au jugement clinique du patient insuffisant cardiaque.

L'interprétation des taux est assujettie à un certain nombre de paramètres, en particulier l'âge et la fonction rénale du patient ainsi que le contexte clinique dans lequel ils sont dosés. Des taux inférieurs à 100 pg/mL pour le BNP et 1 000 pg/mL pour le NT-proBNP sont de bon pronostic et sont les valeurs retenues comme cible thérapeutique. À défaut d'atteindre ces valeurs, il est indispensable de veiller à ce que les taux de BNP/NT-proBNP ne remontent pas au décours d'une hospitalisation et baissent même progressivement grâce à l'optimisation thérapeutique telle que recommandée par la Société Européenne de Cardiologie.

Les études qui montrent un bénéfice de leur utilisation comme guide thérapeutique sont celles dans lesquelles l'optimisation thérapeutique était la meilleure.

L'utilisation du NT-proBNP sera probablement privilégiée dans les années à venir car, contrairement au BNP, il n'a pas de rôle physiologique dans l'insuffisance cardiaque.



**F. BEAUVAIS**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les peptides natriurétiques sont devenus incontournables dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC). Le rôle physiologique de ces hormones et la possibilité de doser certaines d'entre elles en font à la fois une cible thérapeutique et une aide complémentaire au jugement clinique (**tableau 1**). De nombreuses études confirment la valeur prédictive des taux de BNP et de NT-proBNP dans le diagnostic et la stratification pronostique de l'insuffisance cardiaque et le dosage de ces peptides est actuellement recommandé par les sociétés savantes pour le diagnostic et le pronostic de l'affection [1]. D'autres études montrent également l'intérêt de leur utilisation pour l'ajustement des thé-

rapeutiques recommandées. Pour toutes ces raisons, le dosage de ces peptides s'est largement répandu dans la pratique clinique. L'apparition de nouvelles molécules thérapeutiques ayant pour cible ces peptides pourrait cependant modifier notre pratique actuelle quant à l'interprétation des taux de BNP et de NT-proBNP.

### Rôle physiologique des peptides natriurétiques de type B

Le *Brain natriuretic peptide* (BNP) a pour rôle physiologique majeur de contrebalancer les effets de l'augmentation des conditions de charge dans l'insuffisance cardiaque. Ce peptide (isolé

## I Revues générales

Rôle physiologique	Rôle de biomarqueur
<p><b>Rôle physiologique du BNP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Natriurétique</li> <li>● Diurétique</li> <li>● Vasodilatateur</li> <li>● Autres propriétés sur l'hypertrophie, la prolifération, l'apoptose...</li> </ul> <p><b>Pas de rôle physiologique du NT-proBNP</b></p>	<p><b>Aide au diagnostic</b></p> <p><b>Stratification pronostique</b></p> <p><b>Monitoring et guide d'optimisation thérapeutique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Monitoring du patient</li> <li>● Aide à l'optimisation des traitements recommandés* (doses et associations) tant que les valeurs cibles de peptides natriurétiques ne sont pas atteintes</li> </ul>
* Traitements recommandés par les <i>Guidelines</i> ESC 2016.	

**Tableau I :** Peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque.

initialement dans l'encéphale de porc, d'où son nom) est principalement synthétisé par les myocytes des ventricules cardiaques, essentiellement le ventricule gauche. Cette synthèse, stimulée en réponse à une surcharge volémique ou à une augmentation de la pression intraventriculaire, est extemporanée. Lors de l'augmentation des conditions de charge le pré-proBNP intramyocytaire (134 AA) est clivé en proBNP (108 AA), lui-même clivé en NT-proBNP (1-76 AA) et en BNP (77-108 AA) qui sont libérés dans la circulation sanguine.

L'activité physiologique repose essentiellement sur le BNP, le NT-proBNP n'ayant pas de rôle biologiquement actif. Le BNP a pour effet d'entraîner une vasodilatation périphérique, une augmentation de la diurèse par augmentation de la filtration glomérulaire, un effet natriurétique par diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et de participer à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et du système sympathique. En plus des effets vasodilatateurs et diurétiques, de nouvelles propriétés du BNP ne cessent d'être découvertes. Le BNP interagirait ainsi favorablement avec de nombreux mécanismes cardiovasculaires comme la prolifération, l'hypertrophie, l'angiogenèse, l'apoptose et l'inflammation. À noter que le clivage du proBNP peut être imparfait, libérant dans la circulation un peptide BNP physiologiquement moins efficace. Un

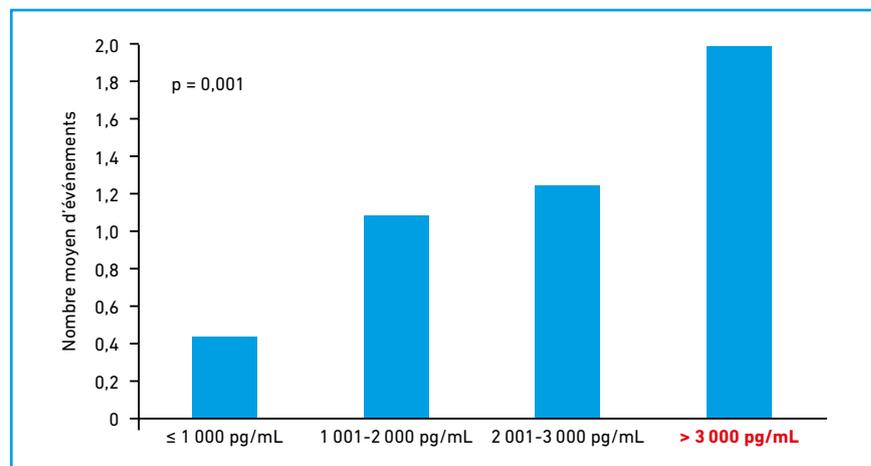
taux élevé de BNP dans l'insuffisance cardiaque ne traduit donc pas toujours une action physiologique bénéfique. La demi-vie du BNP est brève, environ 20 minutes, car il est rapidement dégradé *via* des récepteurs de clairance ou par la voie des endopeptidases neutres (néprilysine). La demi-vie du NT-proBNP est un peu plus longue, de 1 à 2 heures, et il n'est pas dégradé par la voie des endopeptidases neutres.

### Dosage des peptides natriurétiques de type B: interprétation des biomarqueurs

En pratique clinique, il est possible de doser les taux de BNP et de NT-proBNP

et, de ce fait, de les utiliser comme des biomarqueurs des conditions de charge du ventricule gauche. Les valeurs de référence dépendent de la technique utilisée et du débit de filtration glomérulaire du patient. Elles augmentent avec l'âge et le genre féminin et diminuent paradoxalement quand l'indice de masse corporelle (IMC) augmente (diminution des taux de BNP et de NT-proBNP chez les obèses). Les taux sont également influencés par l'existence éventuelle de comorbidités associées, particulièrement les pathologies pulmonaires.

L'interprétation des valeurs observées dépend du contexte d'utilisation : diagnostic d'une insuffisance cardiaque méconnue chez un patient à risque et/ou symptomatique, diagnostic étiologique d'une dyspnée aiguë, stratification pronostique d'un patient insuffisant cardiaque stabilisé, évaluation de la progression de l'insuffisance cardiaque, aide à l'optimisation thérapeutique. Chez un patient insuffisant cardiaque ambulatoire, les seuils pronostiques de BNP ou de NT-proBNP pour la survenue d'événements secondaires ont été identifiés. Des valeurs seuils d'environ 125 pg/mL pour le BNP et 1 000 pg/mL pour le NT-proBNP [2] ont été proposées comme étant celles au-dessous desquelles le risque d'événements est significativement diminué (**fig. 1**).



**Fig. 1 :** *The lower the better...* Événements en fonction du NT-proBNP dans l'étude PROTECT (d'après [2]).

## Peptides natriurétiques de type B et ajustement thérapeutique

La plupart des traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque [1] sont associés à la diminution des taux de peptides natriurétiques et à un pronostic favorable. Cette diminution est observée avec les diurétiques de l'anse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2), les antagonistes de l'aldostérone (ARM) et, plus tardivement, avec les bêtabloquants, l'entraînement physique et la resynchronisation cardiaque. Cela semble moins simple avec les inhibiteurs de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine (ARNI) qui vont paradoxalement avoir tendance à augmenter les taux de BNP et diminuer les taux de NT-proBNP [3].

L'utilisation des taux de peptides natriurétiques, en permettant d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques et d'aider à l'optimisation thérapeutique des patients, apparaît donc attractive. Ces dosages requièrent un simple prélèvement sanguin désormais effectué et analysé en routine dans la plupart des laboratoires. Des dosages répétés

des peptides natriurétiques peuvent ainsi être effectués en même temps que d'autres biomarqueurs (fonction rénale et bilan hépatique essentiellement) et apporter des informations complémentaires aux données cliniques.

Plusieurs essais ont évalué l'intérêt de l'optimisation thérapeutique guidée par les peptides natriurétiques par rap-

port à la prise en charge "standard" [4]. Certains montrent un effet favorable de cette pratique, d'autres non (**tableau II**). L'analyse poolée de toutes ces études [5] indique cependant une réduction ajustée de la mortalité de 20 à 25 % lorsque la prise en charge est guidée par les biomarqueurs en plus de la prise en charge "standard" (**fig. 2**) : l'essentiel du bénéfice provient de doses thérapeutiques

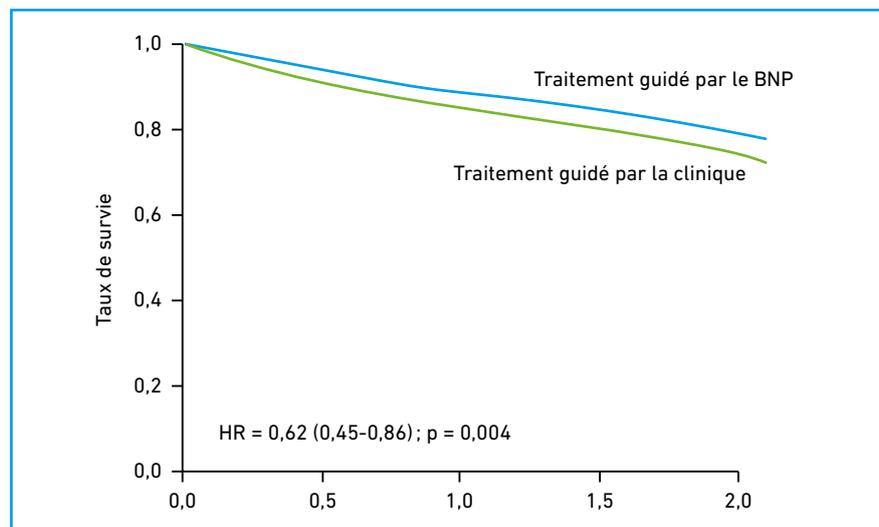


Fig. 2 : Méta-analyse. Effet du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique guidé par le BNP sur la mortalité globale et les hospitalisations (d'après [5]).

	Valeur cible des peptides natriurétiques	Taux de peptides natriurétiques diminué dans le bras biomarqueurs ?	Modifications thérapeutiques dans le bras biomarqueurs ?
<b>STARBRITE</b>	NP individuel à la sortie	Non	Oui
<b>PRIMA</b>	NP individuel à J15	Non	Non
<b>SIGNAL-HF</b>	Diminution NP > 50 %	Non	Non
<b>UPSTEP</b>	BNP < 150 / < 300 pg/mL (en fonction de l'âge)	?	Non
<b>TIME-CHF</b>	NT-proBNP < 400/800 pg/mL (en fonction de l'âge)	Non	Oui
<b>BATTLESCARRED</b>	NT-proBNP < 1 270 pg/mL	Non	Oui
<b>Troughton et al.</b>	NT-proBNP < 1 700 g/mL	Oui	Oui
<b>STARS-BNP</b>	BNP < 100 pg/mL	?	Oui
<b>Vienna</b>	NT-proBNP < 2 200 pg/mL	Oui	Oui
<b>PROTECT</b>	NT-proBNP < 1 000 pg/mL	Oui	Oui

Tableau II : Résultats hétérogènes des différents essais évaluant l'optimisation thérapeutique guidée par les peptides natriurétiques. Évaluation des critères cliniques et pronostiques (d'après [4]).

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- La plupart des traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque sont associés à une diminution des taux de peptides natriurétiques dans des délais variables.
- Les valeurs cibles des peptides natriurétiques sont à interpréter en fonction de la fonction rénale et des autres facteurs (âge, poids mais aussi comorbidités) :
  - BNP < 100 pg/mL (seuil non connu pour les patients sous ARNI) ;
  - NT-proBNP < 1 000 pg/mL.
- Toujours privilégier et majorer progressivement les traitements recommandés qui améliorent le pronostic : IEC/ARA2, ARM, ARNI, bêtabloquants.
- L'atteinte des objectifs peut prendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois.
- Les patients "répondeurs" aux traitements ont un meilleur pronostic.

plus élevées obtenues dans la stratégie guidée par les peptides natriurétiques, les praticiens ayant un objectif thérapeutique plus ambitieux que la seule amélioration clinique. C'est dans l'insuffisance cardiaque à FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) basse et chez les sujet d'âge < 75 ans que les résultats sont les plus probants.

Comme le souligne J.-L. Januzzi [6], plusieurs points sont à prendre en compte pour tirer tout le bénéfice d'une prise en charge guidée par les biomarqueurs :

- un taux cible des peptides natriurétiques bas doit être atteint ;
- la valeur pronostique du BNP ou du NT-proBNP doit être respectée ;
- diminuer les valeurs de BNP et de NT-proBNP peut nécessiter du temps et des efforts ;
- quand on utilise une thérapie guidée par les biomarqueurs, l'adjonction ou la titration des traitements devraient être basées sur une approche des traitements qui diminuent la morbi-mortalité [1] ;
- tous les patients ne répondent pas de façon égale à une prise en charge guidée par les biomarqueurs.

Les valeurs cibles de BNP et de NT-proBNP retenues pour guider la thérapeutique sont celles choisies comme valeurs cibles par les études qui ont réussi à démontrer l'intérêt des biomarqueurs dans cette stratégie (**fig. 1 et 2**). Des valeurs seuils d'environ 100 pg/mL pour le BNP et 1 000 pg/mL pour le NT-proBNP sont proposées. Il faut, bien sûr, adapter ces valeurs en fonction des différents paramètres décrits dans le chapitre précédent, en particulier la fonction rénale. Par exemple, la présence d'une insuffisance rénale chez une patiente insuffisante cardiaque âgée de plus de 75 ans doit certainement amener à proposer des valeurs cibles plus élevées.

L'optimisation des thérapeutiques doit toujours privilégier l'association des traitements ayant démontré leur efficacité sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque selon les recommandations actuelles (IEC, ARA 2, ARM, ARNI, bêtabloquants, activité physique adaptée) [1]. L'utilisation des diurétiques doit être considérée quand le patient est cliniquement congestif, quand les taux de peptides natriurétiques restent signi-

ficativement élevés et/ou quand ces taux augmentent significativement. Des variations de plus de 25 % pour le NT-proBNP et 40 % pour le BNP sont physiologiquement significatives.

Les dosages de peptides natriurétiques doivent être répétés pour "monitorer" un patient insuffisant cardiaque et ajuster au mieux les thérapeutiques. Actuellement, il n'y a pas de recommandation claire sur la planification idéale de ces dosages. On ne connaît pas exactement le temps qu'il faut pour que le BNP et le NT-proBNP atteignent un nouvel état d'équilibre après une modification thérapeutique. Ce que l'on sait actuellement, c'est que, lors d'un épisode aigu, il est important de connaître les taux de peptides natriurétiques à la sortie d'hospitalisation du patient, l'objectif étant par la suite que ces taux de peptides natriurétiques non seulement ne remontent pas mais diminuent progressivement. L'atteinte des valeurs cibles de peptides natriurétiques peut prendre des semaines, voire des mois. La diminution initiale des taux de peptides natriurétiques après une modification thérapeutique est essentiellement due à la vasodilatation et à la diminution de la volémie.

Les effets sur le remodelage, qui vont eux aussi agir sur les taux de peptides natriurétiques, sont beaucoup plus tardifs. Il faut donc prendre le temps nécessaire pour optimiser les traitements et toujours essayer d'atteindre les doses cibles des traitements recommandés. Tant que les valeurs cibles de peptides natriurétiques ne sont pas atteintes, il faut poursuivre l'escalade thérapeutique telle que recommandée [1]. Si les valeurs cibles de peptides natriurétiques sont atteintes, on peut considérer que le patient insuffisant cardiaque est contrôlé. Moins on arrive à se rapprocher des valeurs cibles malgré un traitement optimal bien conduit, plus on doit considérer son patient comme sévère et accentuer sa surveillance.

La surveillance d'un patient insuffisant cardiaque doit être régulière et le délai

entre deux consultations dépend de son état de gravité. Il est recommandé de voir au moins 2 fois par an les patients les moins sévères et de rapprocher les consultations quand l'état du patient est plus inquiétant. Il semble donc logique de proposer une surveillance identique des taux de peptides natriurétiques, c'est-à-dire de planifier les dosages en fonction de degré de sévérité. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit toujours aller de pair avec la surveillance des taux de BNP/NT-proBNP pour détecter une insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie qui peut amener à freiner l'augmentation des doses des traitements. Tous ces paramètres biologiques sont, bien sûr, complémentaires à l'interrogatoire et à l'examen clinique : l'existence d'une hypotension symptomatique et/ou de signes congestifs cliniques doit toujours être recherchée pour adapter les thérapeutiques.

### ■ Quel peptide natriurétique de type B choisir ?

Jusqu'à présent, les taux de BNP et de NT-proBNP reflétaient tous les deux les conditions de charge du ventricule gauche et leur élévation était toujours péjorative. L'apparition d'un nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique des patients insuffisants cardiaques, du fait même de son mécanisme d'action reposant justement sur l'inhibition de la dégradation du BNP par la néprilysine (sans action sur la

dégradation du NT-proBNP), risque de compliquer l'interprétation de ces taux. Il semblerait maintenant justifié de privilégier l'utilisation du NT-proBNP pour le monitoring d'un patient insuffisant cardiaque, que ce soit pour le diagnostic d'une décompensation, l'évaluation de son pronostic ou l'aide à l'optimisation thérapeutique.

### ■ Conclusion

L'intérêt des peptides natriurétiques dans le suivi du patient insuffisant cardiaque est démontré dans plusieurs études. L'utilisation de ces biomarqueurs, toujours en complément du suivi clinique des patients, améliore le pronostic car elle incite à une optimisation de la stratégie thérapeutique. L'aide indéniable de ces biomarqueurs, dans la pratique quotidienne de tous les cardiologues s'occupant de patients insuffisants cardiaques, confirme l'intérêt de leur utilisation. Il faut connaître les paramètres pouvant influencer les valeurs de référence et viser les valeurs cibles les plus basses possibles afin d'améliorer le pronostic du patient. L'utilisation du NT-proBNP sera probablement privilégiée dans les années à venir.

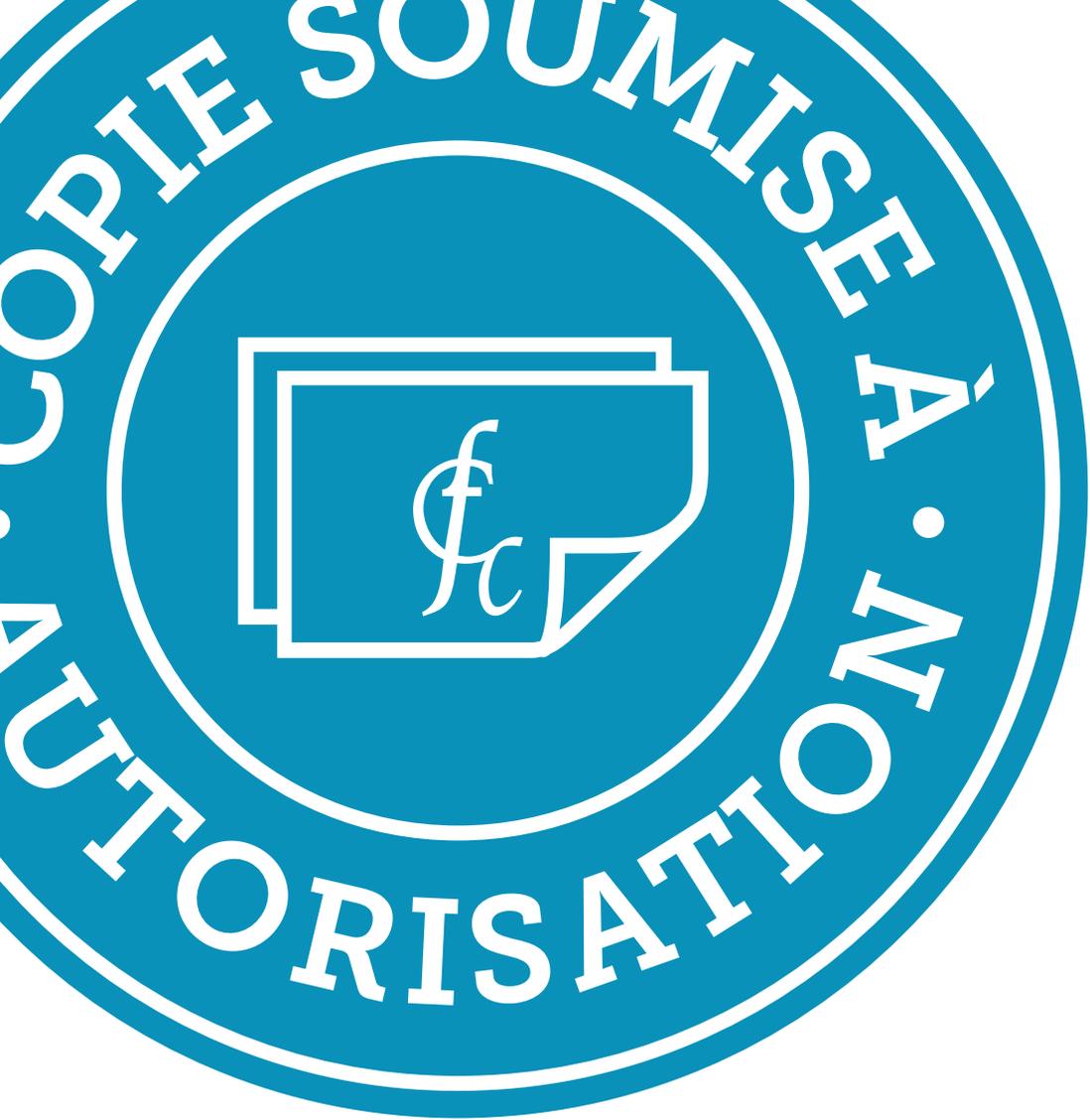
### BIBLIOGRAPHIE

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.

2. JANUZZI JL, REHMANSU, MOHAMMED AA *et al.* Use of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Guide Outpatient Therapy of Patients With Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:1881-1889.
3. PACKER M, McMURRAY JJ, DESAI AS *et al.* Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation*, 2015;131:154-161.
4. JANUZZI JL. Use of Biomarkers to "Guide" Care in Chronic Heart Failure: What Have We Learned (So Far)? *J Card Fail*, 2011;17:622-625.
5. TROUGHTON RW, FRAMPTON CM, BRUNNER-LA ROCCA HP *et al.* Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014;35:1559-1567.
6. JANUZZI JL. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: Review of available data and recommendations for use. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:40-50.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



# Les **articles** de cette revue sont protégés par le droit d'auteur

Avant d'en faire des copies dans le cadre de votre activité professionnelle, assurez-vous qu'un contrat d'autorisation a été signé avec le CFC



Centre Français  
d'exploitation  
du droit de Copie

[www.cfcopies.com](http://www.cfcopies.com)  
01 44 07 47 70

## Revue générale

# Les valvulopathies médicamenteuses

**RÉSUMÉ :** Les valvulopathies médicamenteuses (VM) sont liées à un effet agoniste de certains médicaments sur les récepteurs cardiaques sérotoninergiques 5-HT<sub>2B</sub>. Le méthysergide, l'ergotamine, la fenfluramine, la dexfenfluramine, le pergolide, la cabergoline, le benfluorex et l'ecstasy sont aujourd'hui les substances inductrices identifiées.

Les VM sont à l'origine de fuites valvulaires essentiellement du cœur gauche, parfois associées à des sténoses, et sont caractérisées sur le plan anatomopathologique par une fibrose engainant les valves. Les atteintes polyvalvulaires sont fréquentes.

L'échocardiographie est l'examen diagnostique clé. Les signes typiques sont un épaississement valvulaire, une rétraction valvulaire et un mouvement valvulaire restrictif systolo-diastolique.

L'évolution est mal connue, avec possibilité de diminution, de stabilisation ou d'aggravation. Les formes frustes sont fréquentes. Les formes graves sont relativement rares et peuvent nécessiter une chirurgie valvulaire.



C. TRIBUILLOY<sup>1</sup>, Y. JOBIC<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Département de Cardiologie, Inserm, 1088, CHU d'AMIENS.

<sup>2</sup> Département de Cardiologie, CHU de BREST.

Un lien entre la prise d'antimigraineux et la survenue de valvulopathies a été identifié dès les années soixante [1]. Depuis cette date, des valvulopathies médicamenteuses (VM) ont été documentées après la prise d'anorexigènes [2], d'antiparkinsoniens et d'une drogue, l'ecstasy (**tableau I**). Le mécanisme de survenue de ces effets secondaires a été identifié en 1999 [3].

## Quels sont les médicaments incriminés ?

### 1. Les antimigraineux alcaloïdes de l'ergot de seigle

Le méthysergide (Desernil, retiré du marché en 2015) est le premier médicament identifié dès 1967 avec la publication d'une série de 36 observations [1]. Quelques cas cliniques sont rapportés avec l'ergotamine (Gynergène) [1]. En revanche, il n'existe pas de cas de VM publié sous dihydroergotamine (Seglor, Ikaran, Tamik).

### 2. Fenfluramine, dexfenfluramine, benfluorex

En 1997, 24 cas de valvulopathies fuyantes chez des femmes d'âge moyen 44 ans exposées à la fenfluramine (Pondéral) pendant une durée moyenne de 12 mois sont publiés par l'équipe de la Mayo Clinic (États-Unis) [2]. Les valves du cœur gauche et la tricuspide peuvent être atteintes. L'aspect des lésions valvulaires est qualifié de "cancéroïde-like", à type d'épaississement et de restriction. Dans les mois qui suivent cette publication, de nombreux cas de VM à la fenfluramine et à la dexfenfluramine (Isoméride) sont rapportés aux États-Unis [1, 4]. Quant au benfluorex, cette molécule anorexigène a été commercialisée en France entre 1976 et 2009 comme traitement adjuvant des hypertriglycéridémies et du diabète de type 2, mais l'indication a souvent été détournée pour la perte de poids [1]. Le premier cas rapporté de VM associé au benfluorex (Mediator) date de 2003 [1]. Mais c'est l'étude pionnière d'Irène Frachon *et al.* [5] qui met en évidence le risque de VM

## Revue générale

Classe	DCI	Nom commercial	Commercialisation	1 <sup>re</sup> publication de valvulopathie	Retrait
Antimigraineux	Méthysergide	Desernil	1961	1967	2015
	Ergotamine	Gynergène	1948	1973	Non
Anorexigènes	Fenfluramine	Pondéral	1965	1997	1997
	Dexfenfluramine	Isoméride	1985	1997	1997
Antiparkinsoniens	Pergolide	Celance	2000	2002	2011
	Cabergoline	Dostinex	1997	2004	Non
Antidiabétique	Benfluorex	Mediator	1976	2003	2009
Amphétamine	MDMA	Ecstasy	1990	2007	Interdit

**Tableau I :** Médicaments et substances responsables de valvulopathies.

chez les patients exposés par rapport aux non-exposés.

### 3. Les antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques

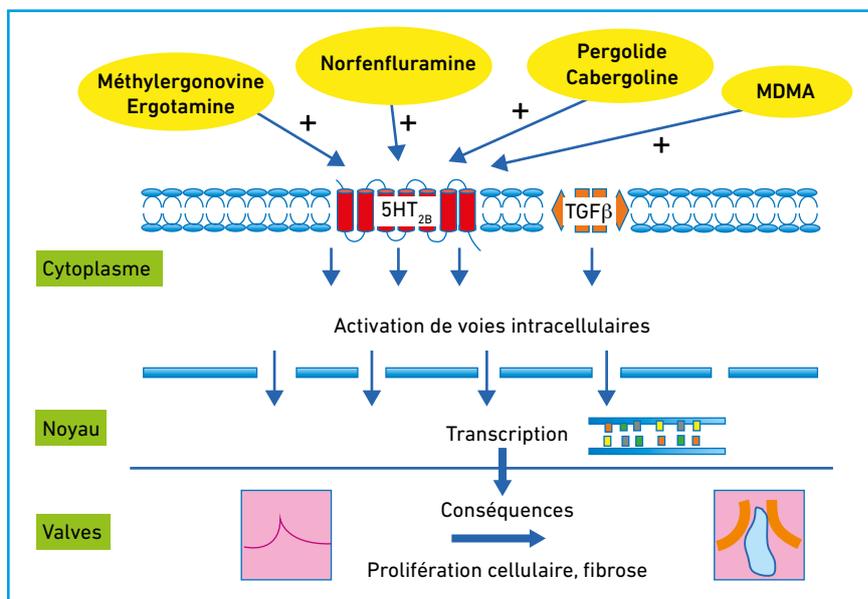
Le pergolide (Celance) et la cabergoline (Dostinex), utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson mais aussi des hyperprolactinémies, sont impliqués [1, 4, 6]. Le pergolide n'est plus commercialisé. À l'inverse, la cabergoline est toujours employée à faibles doses en France dans les hyperprolactinémies. Pour la bromocriptine (Parlodel), les données sont contradictoires. En revanche, le lisuride (Arolac, Dopergine), le pramipexole (Opryrea, Sifrol) et le ropinirole (Adartrel) n'entraînent pas de VM.

### 4. L'ecstasy (MDMA)

L'ecstasy est un dérivé de l'amphétamine testée en thérapeutique mais surtout utilisée comme drogue "récréative". En raison de ses propriétés agonistes 5-HT<sub>2B</sub>, des atteintes valvulaires fibrosantes après utilisation régulière et prolongée ont été décrites [1].

#### Quelle est la physiopathologie ?

La survenue de VM n'est pas liée à une élévation de la sérotoninémie, mais à un effet agoniste des médicaments ou de leurs métabolites sur les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>. Ces récepteurs sont fortement



**Fig. 1 :** Physiopathologie des valvulopathies médicamenteuses.

exprimés sur les valves cardiaques [3, 4]. Ainsi, la norfenfluramine (métabolite commun aux fenfluramines et au benfluorex), l'ergotamine et la méthylergonovine (métabolite du méthysergide) ont une forte affinité pour le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> (fig. 1). D'autres arguments sont venus étayer cette hypothèse. Par exemple, la cyproheptadine, puissant antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, prévient les VM induites par le pergolide [1].

Le rôle d'une interaction entre le transporteur de la sérotonine (5-HTT) et le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> est également évoqué [1]. La stimulation du récepteur 5-HT<sub>2B</sub>

entraîne une cascade de réactions intracellulaires aboutissant à un effet mitogène sur les cellules valvulaires interstitielles [6]. Ces protéines engendrent une prolifération cellulaire et la sécrétion d'une matrice extracellulaire qui altère la morphologie et le fonctionnement valvulaires (fig. 1).

#### Quelles sont les données épidémiologiques ?

On dispose de peu de données d'incidence. Une étude récente randomisée, menée en double aveugle, a comparé

l'efficacité et la sécurité du benfluorex par rapport à la pioglitazone dans le diabète de type 2 [7]. Après 1 an d'exposition au benfluorex, l'incidence des fuites valvulaires émergentes habituellement minimales est de 27 % dans le groupe benfluorex contre 11 % dans le groupe pioglitazone. Une incidence de VM de 3,5 pour 1 000 patients/années chez des patients exposés au moins 4 mois à la fenfluramine et à la dexfenfluramine est rapportée [7]. L'incidence de nouvelles fuites est multipliée par 7 sous pergolide et par 5 sous cabergoline [1, 8]. L'incidence des VM sous antimigraineux est inconnue.

La fréquence des VM sous fenfluramine ou dexfenfluramine varie de 6 à 25 % [1, 4]. Dans une méta-analyse publiée en 2002, une prévalence de 12 % de fuites mitro-aortiques est rapportée chez des patients exposés aux fenfluramines contre 5,9 % chez les non-exposés [1]. Les formes frustes sont fréquentes et toucheraient environ 1 personne sur 7 exposée aux dérivés de la fenfluramine. Les études concernant les antiparkinsoniens rapportent des prévalences de 0 à 31 % de VM sous pergolide et de 0 à 69 % sous cabergoline [4, 8, 9].

Concernant le benfluorex, une étude a comparé un groupe de diabétiques antérieurement exposé au benfluorex à un groupe de diabétiques non exposé, appariés avec score de propension [10]. La prévalence des fuites aortiques est de 19,8 % et celle des fuites mitrales de 19,4 % chez les diabétiques exposés au benfluorex contre respectivement 4,7 % et 9,6 % chez des diabétiques témoins. Le risque de VM graves sous benfluorex, correspondant aux patients hospitalisés ou opérés pour fuite valvulaire, est estimé par l'étude française de la Caisse nationale d'Assurance maladie. La prise de benfluorex chez les diabétiques, d'après ce travail, est associée à un risque multiplié par 3 d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire et par 4 de remplacement valvulaire [11].

Il n'a jamais été décrit d'apparition de VM après interruption du traitement. En revanche, les diagnostics tardifs de VM initialement méconnues à distance de l'exposition ne sont pas rares, d'où l'importance de l'interrogatoire [1]. Il existe une relation entre la durée d'exposition et le risque de survenue d'une VM, bien documentée pour la fenfluramine [4], le benfluorex [10, 11], la cabergoline et le pergolide [8]. Il est admis qu'une durée d'exposition < 3 mois confère un risque très faible [1]. Cependant, la constitution de lésions valvulaires peut être rapide (quelques mois) et, à l'inverse, des patients exposés de nombreuses années en continu ne développent pas de VM. Ainsi, d'autres facteurs sont associés au risque de développer une VM comme le sexe féminin, l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme et un indice de masse corporelle bas [7, 12]. D'éventuelles prédispositions génétiques pourraient favoriser leur apparition [1].

### Que sait-on de l'histoire naturelle ?

Nous ne disposons que de très peu d'éléments sur l'histoire naturelle des VM. Concernant les fenfluramines, un travail incluant 1 020 patients, avec un suivi moyen échographique de 30 mois, rapporte 63 % de stabilisation, 22 % d'amélioration et 15 % d'aggravation pour les fuites aortiques, et 47 % de stabilisation, 25 % d'amélioration et 28 % d'aggravation pour les fuites mitrales [13]. L'étude REFLEX de suivi longitudinal est en cours en France chez des patients exposés au benfluorex, mais les résultats ne seront connus qu'en 2017.

Dans l'étude REGULATE [7], après une période d'exposition relativement courte d'une année au benfluorex, il n'y a pas de forme de VM sévère évoluant sur quelques mois, mais cette étude comportait un nombre limité de patients. Les patients présentant une VM sous benfluorex, justifiant une hospitalisa-

tion, sont décrits dans la cohorte de la CNAM [11]. Des calculs effectués à partir de cette cohorte ont conduit à estimer le nombre moyen de décès et d'hospitalisations pour valvulopathie liée à la prise de benfluorex respectivement à 1 300 et 3 100 au cours d'une période de commercialisation de 33 ans [14].

### Sur quelles données retenir le diagnostic ?

#### >>> Les données cliniques

Les populations de VM les mieux caractérisées sur le plan clinique sont celles liées à la prise d'anorexigènes ou d'agonistes dopaminergiques. Les patients exposés aux anorexigènes sont le plus souvent des femmes d'âge moyen 40 ans pour les fenfluramines et 60 ans pour le benfluorex. L'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle sont fréquents [1]. Les patients parkinsoniens exposés aux agonistes dopaminergiques sont logiquement plus âgés (73 ans en moyenne).

Sur le plan fonctionnel, les VM, en majorité de bas grade, sont souvent pauci-symptomatiques. Le diagnostic est évoqué devant la découverte d'un souffle ou d'une atteinte valvulaire à l'échographie qui n'étaient pas connus avant la prise du médicament valvulotoxique. Les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques : le plus typique est la dyspnée d'effort, des palpitations sont possibles. La VM peut aussi être révélée par une complication inaugurale, notamment un œdème aigu pulmonaire. L'examen clinique peut objectiver un souffle d'insuffisance valvulaire, beaucoup plus rarement de sténose valvulaire. Néanmoins, la valvulopathie est parfois silencieuse à l'auscultation, en particulier chez les obèses ou en cas de fuite minime.

#### >>> L'échocardiographie

L'échographie cardiaque est l'examen clé du diagnostic. Ce dernier est

## Revue générale

parfois difficile car les signes échographiques peuvent être minimes et non spécifiques, les fuites minimes isolées sans atteinte morphologique identifiable en échographie étant fréquentes [1, 12]. Une VM est classiquement caractérisée à l'écho [1, 4, 15] par un épaississement valvulaire mitral et/ou aortique, un épaississement de l'appareil sous-valvulaire mitral, une rigidité valvulaire, un mouvement restrictif systolo-diastolique des valves aortique et/ou mitrale et parfois

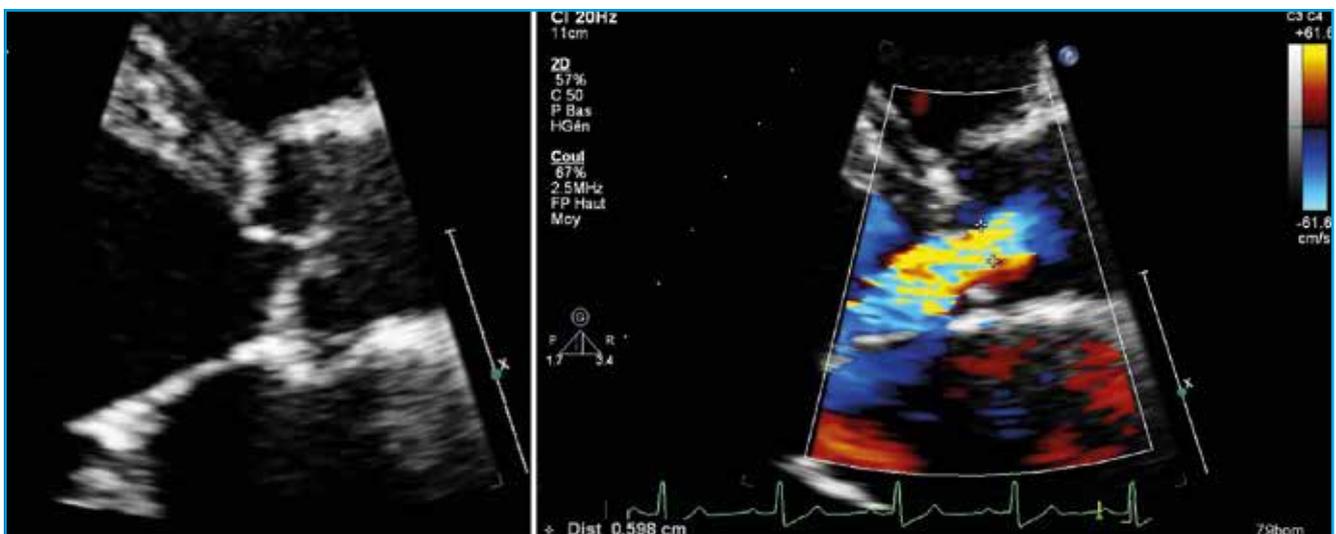
tricuspide, avec comme conséquence essentielle un défaut de coaptation valvulaire parfois visible entraînant une fuite (fig. 2 et 3), plus rarement une sténose valvulaire. Des calcifications valvulaires sont possibles.

Il est très rare d'avoir la séquence : échographie de référence normale, exposition à un médicament agoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT<sub>2B</sub> et mise en évidence ultérieure d'une atteinte valvulaire typique. Le plus

souvent, l'écho de référence manque. Une double ou triple atteinte valvulaire "restrictive" dans un contexte d'exposition à un médicament valvulotoxique renforce la présomption diagnostique. Ces anomalies peuvent être mieux visualisées en échographie transœsophagienne. Les atteintes frustes (fig. 4), dans lesquelles la "restriction" se traduit en réalité par un simple défaut de coaptation centrale des feuillets valvulaires, sont fréquentes. Ainsi, une fuite aortique centrale isolée sans



**Fig. 2 :** Insuffisance mitrale en ETO chez une patiente de 49 ans, obèse, exposée pendant 6 ans au benfluorex. À gauche, rétraction des valves mitrales et défaut de coaptation. À droite, volumineuse insuffisance mitrale.



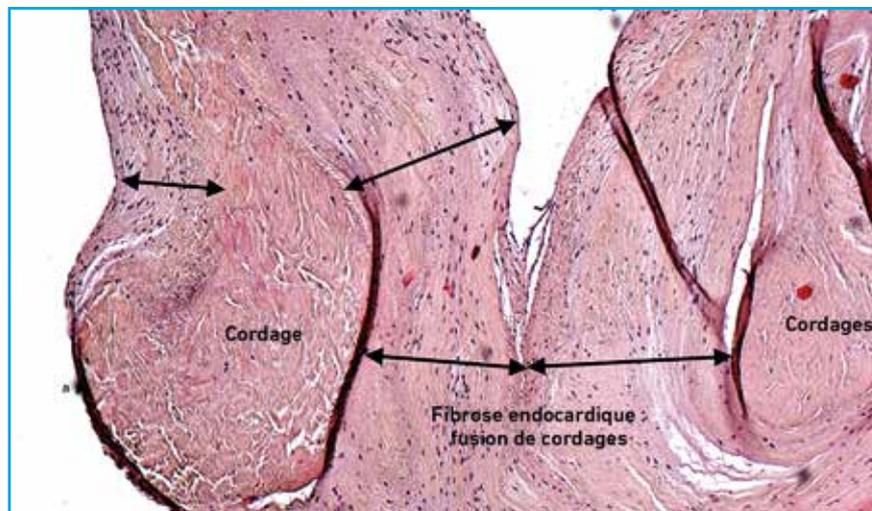
**Fig. 3 :** Insuffisance aortique sévère chez une patiente exposée plusieurs années au benfluorex. À gauche, échocardiographie transthoracique, incidence parasternale gauche grand axe centrée sur les sigmoïdes aortiques. On note un discret épaississement des valves et un hiatus diastolique (défaut de coaptation des sigmoïdes). À droite, fuite aortique centrale en Doppler couleur avec diamètre du jet à l'origine mesuré à 6 mm.



**Fig. 4 :** Mme C., 50 ans, aucun antécédent, exposée pendant 5 ans au benfluorex. Forme fruste : pas d'atteinte anatomique à l'écho, mais fuite aortique centrale évocatrice compte tenu du contexte.



**Fig. 5 :** Aspect macroscopique d'une valve mitrale médicamenteuse à gauche (engainement harmonieux de la valve et de l'appareil sous-valvulaire) et d'une valve rhumatismale à droite (aspect irrégulier de la surface valvulaire avec présence de nodules).



**Fig. 6 :** Examen histologique des cordages au cours d'une valvulopathie médicamenteuse. L'appareil sous-valvulaire est sévèrement atteint: il existe une épaisse fibrose endocardique entourant le centre collagène du cordage qui reste compact et n'est pas dégénératif. Cette épaisse fibrose fusionne deux cordages (iconographie du Pr Patrick Bruneval).

anomalie valvulaire évidente en écho chez un patient exposé est évocatrice de VM (**fig. 4**). L'échocardiographie Doppler permet aussi de quantifier la sévérité de la valvulopathie et d'estimer le niveau des pressions artérielles pulmonaires.

### >>> L'anatomopathologie

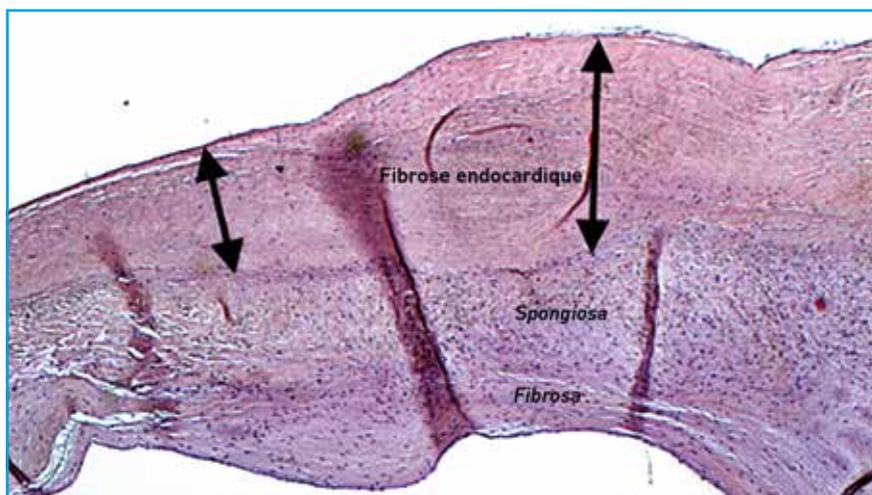
L'examen anatomopathologique, lorsqu'il est pratiqué, apporte des arguments précieux au diagnostic. L'aspect macroscopique [2] montre un appareil valvulaire recouvert d'un enduit fibreux épais, homogène, raccourcissant et fusionnant les cordages mitraux, d'aspect succulent (**fig. 5 et 6**). Les lésions microscopiques sont caractérisées par une fibrose dense, non inflammatoire, localisée à la surface endocardique des valves, responsable d'un épaissement, d'une rigidité valvulaire et d'un défaut de coaptation provoquant une insuffisance valvulaire dite restrictive, de sévérité très variable (**fig. 7**). Cette fibrose respecte l'architecture valvulaire.

Plus rarement, une sténose valvulaire est observée [1]. Il n'est pas rare de noter des fusions commissurales, le plus souvent incomplètes, et parfois des calcifications associées. L'activité accrue des cellules valvulaires interstitielles entraîne une production excessive de matrice extra-

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- Il est important de connaître les médicaments potentiellement inducteurs de valvulopathies (méthysergide, ergotamine, fenfluramine, dexfenfluramine, pergolide, cabergoline, benfluorex). La physiopathologie de cette atteinte valvulaire passe par un effet agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> cardiaques.
- Quand un patient est atteint d'une valvulopathie restrictive ou de fuites valvulaires de cause inconnue, il faut évoquer une origine médicamenteuse et donc rechercher une exposition, même ancienne, à une substance valvulotoxique.
- L'échographie cardiaque est l'examen diagnostique clé permettant d'objectiver l'atteinte anatomique restrictive. Néanmoins, les formes frustes sont fréquentes (fuites centrales mitrale ou aortique isolées) et les formes plus rares avec sténose associée sont à connaître.
- Le pronostic et la prise en charge de ces valvulopathies médicamenteuses dépendent de l'importance, de la tolérance fonctionnelle et du retentissement de la valvulopathie.



**Fig. 7 :** Atteinte valvulaire mitrale médicamenteuse. L'architecture de la valve est conservée avec préservation de la *fibrosa* et de la *spongiosa*. L'endocarde sur le versant auriculaire gauche est nettement épaissi par une fibrose dense peu cellulaire (flèches). Cette fibrose endocardique est isolée sans lésions associées : pas de dissociation myxoïde de la *fibrosa* qui aurait traduit des lésions dégénératives ; pas de néovaisseaux ni d'inflammation, ni de mutilation de l'architecture de la valve qui auraient traduit des lésions cicatricielles rhumatismales (iconographie du Pr Patrick Bruneval).

cellulaire ou fibrose composée de glycosaminoglycanes (GAG) et de collagène (fig. 6). Cette matrice, à la différence du rhumatisme articulaire aigu (RAA), respecte l'architecture valvulaire et forme un dépôt focal ou diffus au niveau de la surface de l'endocarde [1].

### Quels sont les diagnostics différentiels ?

Les atteintes carcinoïdes, les cardiomyopathies ischémiques et dilatées avec restriction valvulaire mitrale et l'endocardite de Libman-Sacks ne posent

pas réellement de difficulté diagnostique. L'atteinte valvulaire rhumatismale est plus problématique (fig. 5). On recherche systématiquement un véritable antécédent de RAA (et non un équivalent non probant comme des "angines à répétition") et un antécédent de souffle cardiaque avant l'exposition. L'atteinte rhumatismale est le plus souvent mitro-aortique, comportant presque toujours un certain degré de fusion commissurale et d'importants remaniements valvulaires, avec parfois des calcifications florides, surtout dans les formes de la soixantaine.

La découverte d'une atteinte valvulaire "d'allure rhumatismale" chez un patient exposé à un médicament valvulotoxique, sans aucun antécédent valvulaire ou de RAA connu, fait évoquer en priorité une VM compte tenu de la rareté du RAA en France depuis les années cinquante. En effet, aujourd'hui, la fréquence de tels antécédents dans notre pays est faible et devient négligeable chez les personnes nées en France après 1960 [1, 4]. Sur le plan anatomopathologique, l'aspect des lésions diffère entre VM et atteinte rhumatismale : la fibrose dans le RAA ne respecte pas l'architecture valvulaire et il y a habituellement des infiltrats inflammatoires non notés dans les VM. Le problème le plus difficile concerne les fuites "physiologiques", qui correspondent à des régurgitations négligeables sur le plan hémodynamique et sans anomalie valvulaire, observées chez des sujets normaux.

Les insuffisances mitrales et tricuspides "physiologiques" sont fréquentes quel que soit l'âge alors que les insuffisances aortiques "physiologiques" sont très rares avant l'âge de 60 ans. Une étude [10] a rapporté, chez des diabétiques témoins d'âge moyen 65 ans, une fréquence des insuffisances aortiques légères de 4,7 % et des insuffisances mitrales légères de 9,6 % contre respectivement 19,8 % et 19,4 % chez des diabétiques appariés exposés au benfluorex. Cela signifie que, pour une insuffisance valvulaire aortique isolée même minime, chez un

patient ou une patiente exposés d'âge moyen 64 ans, la probabilité que cette fuite soit due à une toxicité médicamenteuse est élevée. Ainsi, devant la constatation d'une fuite aortique inexpliquée, il faut aujourd'hui systématiquement rechercher une exposition à une substance valvulotoxique.

### Quelle prise en charge proposer ?

Les patients qui ont été exposés plus de 3 mois à un médicament responsable de VM devraient être examinés et bénéficier d'une échocardiographie. S'il n'y a pas de valvulopathie, aucun suivi n'est nécessaire si l'exposition est interrompue car il n'y a pas de risque d'apparition retardée [1]. En cas de VM légère à modérée, un suivi initial annuel est conseillé. Il peut être intensifié ou relâché en fonction de l'évolution. En cas de VM sévère, un traitement chirurgical sera discuté "au cas par cas". Les indications opératoires sont basées sur les recommandations internationales habituelles qui ne considèrent pas cette étiologie de manière spécifique. Le geste chirurgical est le plus souvent un remplacement valvulaire mitral et/ou aortique parfois associé à un geste sur la tricuspide, ce type de lésion valvulaire du cœur gauche se prêtant plutôt mal à un geste chirurgical conservateur. Si une surveillance médicale d'une VM sévère est décidée, cette dernière sera régulière et rigoureuse, par exemple semestrielle.

### Conclusion

Une exposition de plus de 2 ou 3 mois à un médicament valvulotoxique doit conduire à rechercher une VM.

Inversement, toute valvulopathie restrictive ou toute fuite aortique inexpliquée conduit à rechercher une exposition à un médicament inducteur de VM. L'examen clinique est peu performant. Le diagnostic repose sur les données échocardiographiques et sur l'anatomopathologie quand cette dernière est disponible. De nouveaux médicaments pourraient potentiellement induire des VM. Il est donc important de connaître les médicaments valvulotoxiques, de garder une vigilance clinique vis-à-vis des VM et de rechercher *in vitro* les effets valvulaires de tout nouveau médicament ayant une action potentiellement agoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> avant sa mise sur le marché.

### BIBLIOGRAPHIE

- JOBIC Y, ANDREJAK M, LE VEN F *et al.* Valvulopathies médicamenteuses in Cardiopathies valvulaires de l'adulte, éd. Lavoisier Médecine, 297-305.
- CONNOLLY HM, CRARY JL, MCGOON MD *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 1997;337:581-588.
- ROTHMAN RB, BAUMANN MH, SAVAGE JE *et al.* Evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*, 2000;102:2836-2841.
- BHATTACHARYYA S, SCHAPIRA AH, MIKHAILIDIS DP *et al.* Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet*, 2009;374:577-585.
- FRACHON I, ETIENNE Y, JOBIC Y *et al.* Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One*, 2010;5:e10128.
- SCHADE R, ANDERSOHN F, SUISSA S *et al.* Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*, 2007;356:29-38.
- DERUMEAUX G, ERNANDE L, SERUSCLAT A *et al.* Echocardiographic evidence for valvular toxicity of benfluorex: a double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2012;7:e38273.
- JICK H, VASILAKIS C, WEINRAUCH LA *et al.* A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*, 1998;339:719-724.
- VAN CAMP G, FLAMEZ A, COSYNS B *et al.* Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*, 2004;363:1179-1183.
- TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, MARÉCHAUX S *et al.* Increased risk of left heart valve regurgitation associated with benfluorex use in patients with diabetes mellitus: a multicenter study. *Circulation*, 2012;126:2852-2858.
- WEILL A, PAÏTA M, TUPPIN P *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010;19:1256-1262.
- TRIBOUILLOY C, MARÉCHAUX S, JOBIC Y *et al.* Frequency of drug-induced valvular heart disease in patients previously exposed to benfluorex: a multicenter prospective study. *Eur Heart J*, 2013;34:3580-3587.
- DAHL CF, ALLEN MR, URIE PM *et al.* Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. *BMC Med*, 2008;6:34.
- FOURNIER A, ZUREIK M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012;21:343-351.
- TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, ANDRÉJAK M. How can benfluorex-related heart valve disease be identified by echocardiography? *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:489-492.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## I Revues générales

# Endocardite infectieuse : faut-il revenir à une antibioprophylaxie plus large ?

**RÉSUMÉ :** Pourquoi poser la question ? Parce que des auteurs anglais ont suggéré qu'il y avait une augmentation de l'incidence de l'endocardite infectieuse (EI) depuis que le NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) britannique a recommandé qu'il n'y ait plus aucune antibioprophylaxie lors de gestes à risque d'EI chez des cardiaques à risque d'EI.



**F. DELAHAYE**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Louis Pradel, BRON.

**A** lors qu'il y a des recommandations sur l'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse (EI) depuis plus de 60 ans, ces indications ont été beaucoup réduites, d'abord par les Français en 2002, puis par les Américains en 2007 et par les Européens en 2009. En 2008, les Anglais ont supprimé toute antibioprophylaxie, quels que soient le geste à risque et la cardiopathie à risque. On peut donc poser la question d'une augmentation de l'incidence de l'EI au Royaume-Uni, mais aussi dans les autres pays, dans lesquels les indications de l'antibioprophylaxie n'ont pas été supprimées mais quand même réduites.

Pour quelles raisons les indications d'antibioprophylaxie ont-elles été limitées ?

- parce qu'il n'y a pas de preuve de l'efficacité, ou de l'inefficacité, de l'antibioprophylaxie ;
- parce que les EI surviennent beaucoup plus probablement du fait d'une exposition fréquente à des bactériémies spontanées associées aux activités quotidiennes que du fait des bactériémies causées par un geste dentaire, gastro-intestinal ou génito-urinaire ; l'antibioprophylaxie ne prévient qu'un très petit nombre d'EI ;
- parce que les risques (éventuellement graves) des antibiotiques dépassent les bénéfices, s'il en existe, de l'antibioprophylaxie.

Rappelons que tous les textes de recommandations insistent sur les mesures non spécifiques de prévention de l'EI, et notamment sur la stricte hygiène bucco-dentaire et cutanée.

Depuis la première version des recommandations américaines en 1955 [1], cinq principes fondamentaux sous-tendent les recommandations d'antibioprophylaxie :

- l'EI est une maladie rare, mais grave, et sa prévention est préférable au traitement de l'infection établie ;
- certaines cardiopathies prédisposent à l'EI ;
- les bactériémies de micro-organismes connus pour causer des EI surviennent habituellement lors de gestes dentaires, gastro-intestinaux ou génito-urinaires invasifs ;
- il est prouvé que l'antibioprophylaxie est efficace pour la prévention des EI dans l'EI expérimentale chez les animaux ;
- l'antibioprophylaxie est considérée comme efficace chez les humains pour prévenir les EI associées aux gestes dentaires, gastro-intestinaux ou génito-urinaires invasifs.

Si les quatre premiers principes ne sont pas remis en cause, le cinquième l'est.

Les recommandations françaises, européennes et américaines sont assez

## POINTS FORTS

- Les indications d'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse ont été beaucoup réduites par les sociétés de cardiologie américaine, européenne et française. Elles ont été complètement supprimées par le NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) britannique.
- Cela a-t-il entraîné une augmentation de l'incidence de l'endocardite infectieuse ? Les résultats des études sont discordants et plusieurs des travaux ont des limitations méthodologiques. On ne peut donc pas conclure. Les études d'observation doivent être poursuivies.

similaires [2, 3]. Dans trois situations – prothèse valvulaire, antécédent d'EI, cardiopathie congénitale cyanogène – le risque d'EI tout comme le risque d'évolution défavorable de l'EI sont augmentés. L'antibioprophylaxie est recommandée lors de soins dentaires chez les patients qui se trouvent dans l'une de ces trois situations. Il n'y a plus de recommandations d'antibioprophylaxie pour les autres patients – l'ancien groupe B des

Français chez lesquels le risque d'EI est augmenté mais pas le risque d'évolution défavorable de l'EI – non plus que lors de soins autres que dentaires.

Le NICE britannique est allé jusqu'à recommander qu'aucune antibioprophyllaxie ne soit faite, quel que soit le geste à risque et quelle que soit la situation cardiaque à risque [4]. En 2015, malgré la publication des auteurs anglais

détaillée ci-après, il a maintenu sa position de 2008.

Lorsque les diverses sociétés savantes ont émis leurs recommandations, elles ont insisté sur le fait qu'il fallait des études épidémiologiques pour voir si les limitations de l'antibioprophylaxie s'accompagnaient d'une augmentation de l'incidence de l'EI. Une dizaine d'études ont été publiées à ce jour.

En France, il y a eu des enquêtes épidémiologiques sur l'EI en 1991, 1999 et 2008 [5]. Alors que la limitation de l'antibioprophylaxie date de 2002, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de l'EI au cours du temps.

En Angleterre, l'équipe de Dayer et Thornhill a publié un article, largement repris, dans la *Lancet* en 2015. Cette équipe avait déjà publié, dans la *British Medical Journal*, en 2011, une étude selon la même méthodologie [6]. C'est la seule étude dans laquelle on dispose à la fois du nombre de patients hospitalisés pour EI et du nombre de prescriptions

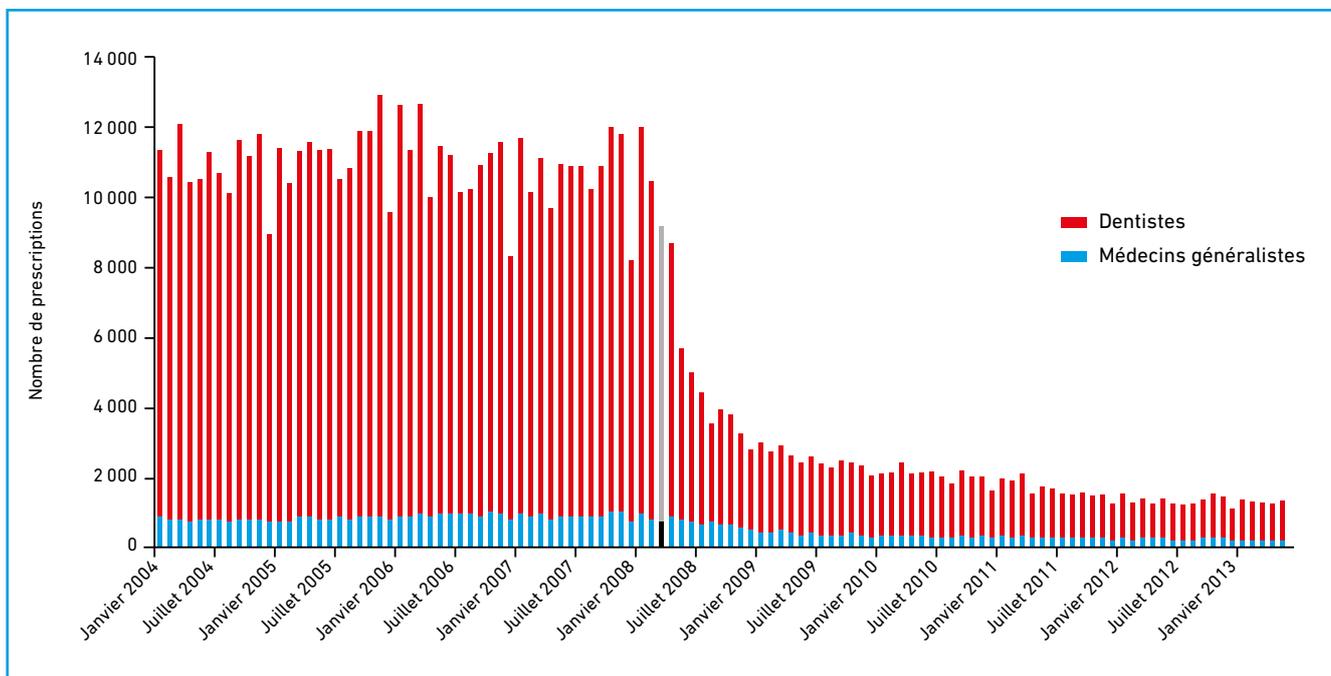


Fig. 1 : Prescriptions d'antibiotiques pour la prophylaxie en Angleterre.

## Revue générale

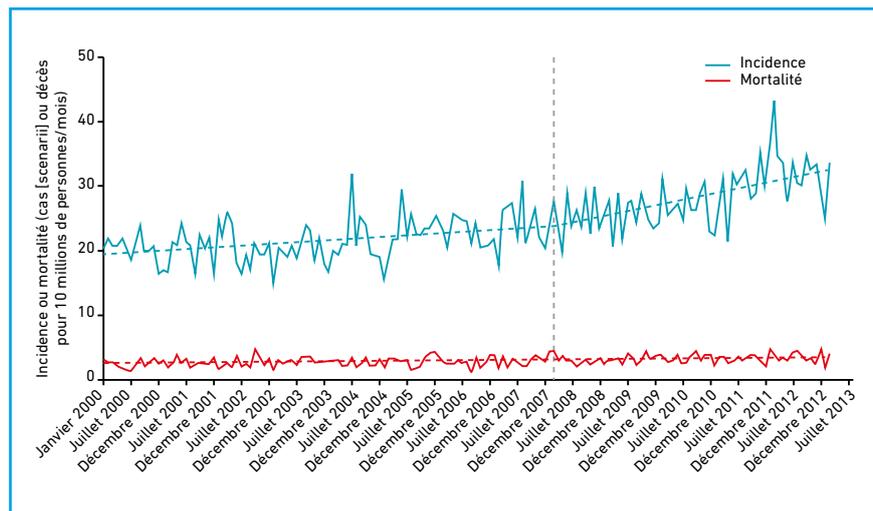


Fig. 2 : Incidence de l'endocardite infectieuse et mortalité liée à l'endocardite infectieuse en Angleterre.

d'antibiotiques à titre prophylactique. Après les recommandations du NICE en 2008, il y a eu une chute très importante (80 %) de la prescription d'antibiotiques avant des soins dentaires. Dans l'étude publiée en 2011, portant sur la période 2000-2010, on constate une augmentation continue du nombre d'EI au fil du temps. Mais il n'y a pas de cassure dans cette augmentation après les recommandations du NICE. L'étude publiée en 2015 porte sur la période allant de 2000 à 2013. On y retrouve une modification de la pente d'augmentation de l'incidence de l'EI au fil du temps (**fig. 1 et 2**) [7].

La même année, en 2015, a été publiée aux États-Unis une étude portant sur la période 2000-2011 et regroupant plus de 450 000 hospitalisations pour EI (!) [8]. Là aussi, on note une augmentation continue du nombre d'EI au cours du temps, mais pas de modification de la pente d'augmentation. Cependant, s'il n'y a pas d'augmentation de la pente pour les EI dues aux staphylocoques, il y a une augmentation de la pente pour les EI dues aux streptocoques. Mais, aux États-Unis toujours, en utilisant d'autres données médico-administratives, DeSimone

*et al.* n'ont pas observé d'amplification de la pente d'augmentation du nombre d'EI au fil du temps [9].

Les données sont donc contradictoires. Une seule étude met en perspective le nombre de prescriptions d'antibiotiques à titre prophylactique et le nombre d'EI. Toutes ces études utilisent des données médico-administratives. Même dans l'étude anglaise, l'observation d'une chute des prescriptions d'antibioprophylaxie et d'une augmentation de l'incidence de l'EI ne veut pas dire qu'il y a une relation causale entre les deux.

Nous devons donc rester prudents et continuer de faire des études d'observation afin de détecter un accroissement de l'augmentation de l'incidence des EI au cours du temps.

### BIBLIOGRAPHIE

1. JONES TD, BAUMGARTNER L, BELLOWS MT *et al.* Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*, 1955;21:317-320.

2. HABIB G, LANCELLOTTI P, ANTUNES MJ *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2015;36:3075-4128.
3. BADDOUR LM, WILSON WR, BAYER AS *et al.* Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2015;132:1435-1486.
4. RICHEY R, WRAY D, STOKES T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008;336:770-771.
5. DUVAL X, DELAHAYE F, ALLA F *et al.* Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:1968-1976.
6. THORNHILL MH, DAYER MJ, FORDE JM *et al.* Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*, 2011;342:d2392.
7. DAYER MJ, JONES S, PRENDERGAST B *et al.* Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*, 2015;385:1219-1228.
8. PANT S, PATEL NJ, DESHMUKH A *et al.* Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2070-2076.
9. DESIMONE DC, TLEYJEH IM, CORREA DE SADD *et al.* Incidence of Infective Endocarditis Due to Viridans Group Streptococci Before and After the 2007 American Heart Association's Prevention Guidelines: An Extended Evaluation of the Olmsted County, Minnesota, Population and Nationwide Inpatient Sample. *Mayo Clin Proc*, 2015;90:874-881.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## I Revues générales

# Quel bilan minimal pour le sportif du dimanche ?

**RÉSUMÉ :** Le “sportif du dimanche”, sédentaire ou entraîné, est exposé lors d’efforts au risque de mort subite, rare mais dramatique avant 35 ans et révélant une pathologie cardiaque méconnue, plus fréquente après 40 ans et très souvent d’origine coronaire.

C’est l’interrogatoire minutieux qui évalue les risques cardiovasculaires, les antécédents familiaux, un symptôme évocateur, mais aussi l’intensité et la pratique du sport ainsi que le profil psychologique. L’ECG, non optionnel, détecte la plupart des cardiopathies létales.

Chez le senior, on évalue les risques d’aggravation d’une coronaropathie, d’une myocardiopathie ou d’un trouble du rythme.

Dans tous les cas, le rôle du cardiologue doit se partager entre les conseils pour pratiquer un sport, toujours bénéfique pour la santé, et les indications fermes concernant les limites à ne pas dépasser. Le certificat de non-contre-indication engage le praticien qui doit peser le risque et ne déclencher les examens complémentaires qu’à bon escient.



**J.-L. BUSSIÈRE**  
Cardiologue, PARIS.  
Médecin coordinateur national  
SSR cardio Orpéa-Clinéa.  
Membre du bureau du GERS/  
Société Française de Cardiologie  
et du Club des Cardiologues du Sport.

La survenue régulière d’accidents fatals sur les courses à pied “de loisir”, plus rarement dans les stades ou les salles de sport, est vécue comme un traumatisme répété pour les sportifs occasionnels, véhiculé par les médias, commenté à chaud à tort et à travers *via* les réseaux sociaux. Il est donc légitime de se poser la question du bilan à réaliser car nous croisons tous les jours en consultation un sportif du dimanche potentiel.

Peuvent être classés dans les sportifs du dimanche – que les Anglais appellent à juste titre “weekend warriors” – le cadre surmené et stressé résolu à refaire le semi-marathon avec ses copains mais qui n’a plus pratiqué depuis 10 ans, ou encore ce senior de 62 ans que vous suivez pour une coronaropathie stentée et asymptomatique et qui décide de faire le Kilimandjaro en randonnée de 6 jours, ou enfin ce diabétique âgé équilibré pour lequel le médecin traitant vous



**Fig. 1 :** Cyclistes... du dimanche.

demande un ECG avant la reprise du cyclotourisme (*fig. 1*).

### Le sport révèle ou exprime la cardiopathie sous-jacente

Avant 35 ans, le démarrage d’une activité sportive soutenue peut, comme chez le jeune compétiteur, révéler une cardio-

## I Revues générales

pathie congénitale ou rythmique (CMH [cardiomyopathie hypertrophique], anomalie de naissance des coronaires, DAVD [dysplasie arythmogène du ventricule droit]) [1]. Après 35 ans, le sport expose au risque de mort subite, liée dans 80 % des cas à la déstabilisation brutale de la plaque coronaire [2], mais aussi fréquemment à des incidents (arythmie, dyspnée, angor) qui, lorsqu'ils sont négligés, peuvent aggraver une cardiopathie méconnue ou que l'on croyait stabilisée. Le sportif, même occasionnel, se prétend à juste titre "en forme" et suit l'adage qui veut que l'activité sportive maintienne en bonne santé celui qui la pratique [3]. Ce paradoxe du sport [4] oblige donc le cardiologue :

- d'une part, à jouer au gendarme et à établir, grâce à un minimum d'exploration, un constat qui l'engage juridiquement à autoriser le sport ou à l'interdire;
- d'autre part, à prêcher en faveur du sport avec une approche individuelle, encourageant le sédentaire, même pour une activité modeste, tout en mettant un cadre limitatif aux "fondus" et "ex-champions" qui se croient indéfiniment jeunes dans leurs artères (majoration du risque lors de sports soutenus, courbe en J) [5].

### Grand écart entre la mort subite, rare, et les millions de sportifs

D'un point de vue épidémiologique, nous sommes en France confrontés à l'impossibilité matérielle de suivre les recommandations et de faire un bilan à tous, car si l'on excepte les 14 000 sportifs classés "haut niveau", dont le bilan est réglementé, une partie des demandes de licences (12 millions par an) couvre aussi bien le marathonien qu'un mordu de pêche à la ligne. À ces demandes de certificats de non-contre-indication (VNCI) à la pratique du sport en compétition s'ajoutent environ 14 millions de pratiquants occasionnels venant consulter de leur propre chef ou à l'occasion d'une demande d'assurance du club de

*fitness*. Savoir limiter au strict nécessaire le bilan minimal pertinent pour 1/3 de la population afin d'éviter un accident sur le "terrain sportif" représente un véritable problème de santé publique, et ce d'autant plus – il faut le souligner – que la mort subite liée au sport reste rare (200 à 300 cas chez les moins de 35 ans, entre 1 500 et 2 000 au-delà de 35 ans, incidence de 1/25 000) [6].

### L'interrogatoire traque les risques de rupture de plaque

L'interrogatoire du sportif reste fondamental. Il recherche dans un premier temps les antécédents cardiovasculaires familiaux de mort subite et personnels (infarctus, maladie coronaire, pose de stent, souffle et valvulopathie, troubles du rythme, cardiopathie congénitale opérée, présence d'un stimulateur ou défibrillateur), puis traque les symptômes susceptibles d'orienter vers un surrisque à l'effort : dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations transitoires, malaises, fréquence et mode de déclenchement. On recherchera un signal anormal d'un cardiofréquence-mètre – voire d'un bracelet connecté – qui peut révéler une TV (tachycardie ventriculaire) au pic de l'effort ou

une FA (fibrillation atriale) paroxystique. Un nouveau symptôme, même transitoire, peut signifier une rupture partielle de plaque : douleur ou dyspnée inhabituelle, d'autant plus suspects que les symptômes ont disparu à l'arrêt de l'effort.

Il ne faut pas négliger chez ce sportif les pathologies annexes, surtout des problèmes musculo-squelettiques, la prise de médicaments (des anti-inflammatoires pour des douleurs du genou qu'on oublie de signaler au cardiologue) ou de produits d'amélioration de la performance (achetés en bidons sur Internet par les *bodybuilders*, mais aussi par certains seniors).

Il faut évaluer le type de sport envisagé, son intensité et sa fréquence, la notion de durée et de compétition. La motivation (souvent avouée lors d'une seconde consultation au cours de laquelle le sportif, mis en confiance, se livre) et le profil psychologique sont très importants à déterminer, le profil A n'écouter pas son corps ni les signaux d'alerte pour pouvoir terminer sa compétition, le profil D, peu motivé, devant être éduqué à une pratique sportive "pas n'importe comment".

La seconde partie de l'interrogatoire doit permettre d'identifier les facteurs de

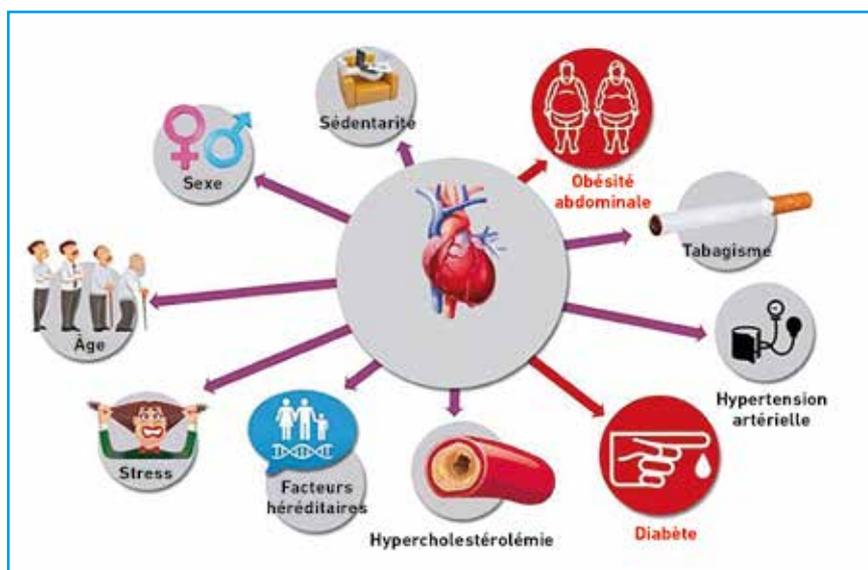


Fig. 2 : Principaux facteurs de risque cardiovasculaire.

- Y a-t-il dans la famille proche un **antécédent d'infarctus** du myocarde avant 55 ans (père ou frère) ou 65 ans (mère ou sœur) ?
- Êtes-vous un homme de **45 ans ou plus**/êtes-vous une femme de **55 ans ou plus** ou avez-vous eu une hystérectomie ou une ménopause précoce ?
- Êtes-vous fumeur ? ou ancien gros fumeur ? ou très exposé au **tabagisme** passif/à la pollution ?
- Votre **pression artérielle** est-elle élevée au-dessus de 140/90 mmHg au repos ?
- Avez-vous un excès de **cholestérol** (cholestérol total supérieur à 2,4 g/L) ou un HDL cholestérol bas ?
- Êtes-vous **diabétique** ou prenez-vous des traitements pour gérer votre taux sanguin de sucre ?
- Êtes-vous physiquement **actif ou inactif** (moins de 30 min de marche 3 jours par semaine) ?
- Avez-vous un **excès de poids** (surpoids défini par un IMC supérieur à 26, obésité au-dessus de 30) ?
- Êtes-vous soumis à un **stress** important/inhabituel/difficile à gérer en ce moment (travail ou vie personnelle) ?
- Êtes-vous sujet à des **troubles du sommeil** (apnée, ronchopathie, dysurie) et/ou de la vigilance (endormissement diurne, irritabilité, baisse de performance) ?

**Tableau I :** Les 10 questions à poser au sportif pour rechercher des facteurs de risque CV.

risque cardiovasculaire qui se cumulent et multiplient le risque d'une athérosclérose sous-jacente et d'un risque aléatoire de mort subite à l'effort (**fig. 2** et **tableau I**). Les principaux facteurs (HTA [hypertension artérielle], tabac, cholestérol, diabète) en fonction du genre et de l'âge sont regroupés dans l'indicateur SCORE, recommandé par la Société Européenne de Cardiologie (ESC), et permettent d'évaluer le risque cardiovasculaire fatal à 10 ans.

L'examen clinique est nécessaire mais rarement contributif, sauf pathologie cardiaque déjà existante. On recherchera un souffle cardiaque systolique ou diastolique permanent, non fonctionnel, un click associé, une asymétrie des pouls radiaux ou fémoraux, une pression artérielle élevée, un rythme irrégulier ou des extrasystoles. D'autres éléments cliniques permettent d'évaluer les risques potentiels du sportif comme une obésité abdominale, un profil morphologique marfanoïde, des anomalies ostéo-articulaires, une auscultation pulmonaire anormale, des problèmes ORL ou dentaires.

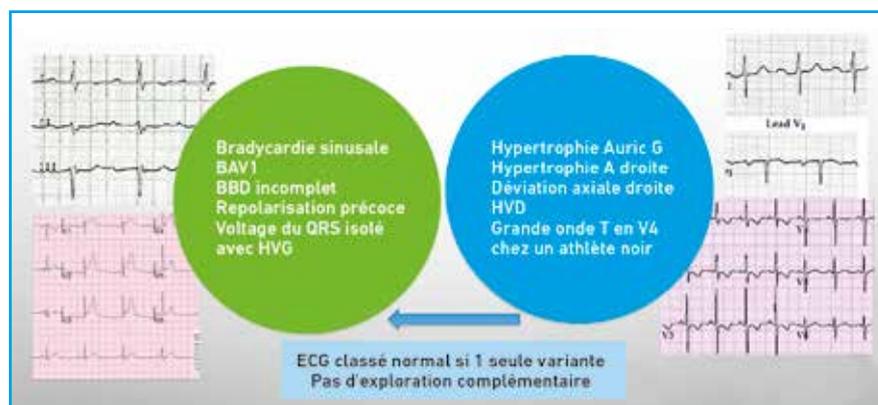
### L'électrocardiogramme est recommandé et nécessaire

Contrairement à l'approche américaine où le bilan de *screening* se conclut par une déclaration écrite du patient, les recommandations européennes maintiennent l'ECG suite aux travaux italiens qui avaient permis de réduire de 90 % les risques de mort subite, en dépit de critiques récentes du fait de la spécificité des travaux ciblés sur une région véni-

tienne à taux élevé de DAVD [4]. Pour le sportif du dimanche, on recommandera la pratique de l'ECG pour toutes les licences, tous les 3 ans de 12 à 20 ans, puis tous les 5 ans ensuite, chez tous les sportifs symptomatiques, pour toute reprise de l'activité sportive et, enfin, pour tous les sujets à haut risque cardiovasculaire [7].

Les anomalies ECG sont assez fréquentes, d'autant plus que le sujet fait du sport de façon soutenue et/ou intense. Les nouvelles recommandations définies par un travail commun américain et européen [8] ont mis au point deux profils selon des anomalies bénignes (*pattern I*) ou anormales (*pattern II*) et des critères intermédiaires à considérer comme bénins si isolés et anormaux en présence de deux anomalies ou plus. Ainsi a-t-on pu déterminer plus clairement la nécessité ou non de faire un bilan complémentaire (**fig. 3 et 4**). Ce travail coopératif récent dans des populations d'athlètes est applicable au sportif occasionnel.

La position du Club des Cardiologues du Sport est la suivante : l'ECG est nécessaire à partir du moment où il permet de déterminer plus de 90 % des cardiopathies (cardiomyopathie hypertrophique [CMH], par exemple) chez un sujet jeune et une partie importante des pathologies des seniors et vétérans (cardiomyopathie dilatée [CMD], ischémie coronaire).



**Fig. 3 :** "Nouveaux" critères d'ECG normal chez un sportif (d'après [8]). BAV1 : bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré ; BBD : bloc de branche droit ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; HVD : hypertrophie ventriculaire droite.

## I Revues générales

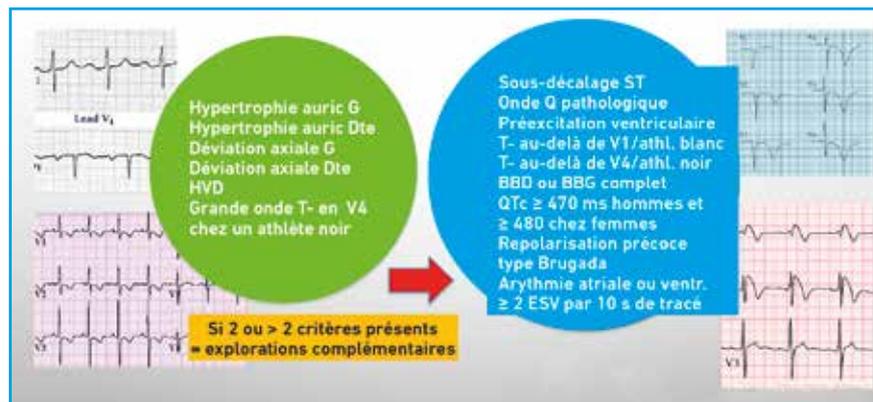


Fig. 4 : “Nouveaux” critères d’ECG anormal chez un sportif (d’après [8]).

À ce stade, la réalisation d’une échographie cardiaque à partir de l’ECG anormal permet chez les sujets jeunes – mais parfois aussi chez un sujet d’âge mûr jamais exploré et ne pratiquant pas souvent le sport – de découvrir une authentique CMH ou une myocardiopathie dilatée devant une tachycardie récente bien tolérée chez un rugbyman du dimanche ! S’il y a des troubles du rythme ou conductifs, le Holter de 24 h, avec si possible un enregistrement pendant l’activité physique, peut identifier le trouble avec certitude. L’IRM est devenue la technique de référence pour confirmer certaines pathologies rythmiques (DVDA) et des myocardiopathies évolutives. Le recours à cette technique ne doit pas intervenir en première intention si l’on n’a pas d’argument solide au préalable.

### Faut-il faire une épreuve d’effort pour la VNCI à la pratique sportive ?

Cette question est l’une des plus fréquemment posées par le médecin traitant au cardiologue, surtout pour un sujet désireux de reprendre le sport à 50 ans. Le consensus est de ne pas prescrire inutilement de test d’effort si les trois assertions suivantes sont réunies :  
 – sujet âgé de moins de 45 ans (homme) ou de moins de 55 ans (femme) ;  
 – absence de facteur de risque ;

– entraînement adéquat et bien conduit à la pratique sportive.

L’indication de l’épreuve d’effort (EE) est recommandée en cas de désir de compétition (surtout pour un premier marathon !) et dans tous les autres cas (**tableau II**).

La position de l’ESC est claire à partir de l’ECG [9]. Si celui-ci est anormal, il faut réaliser une épreuve d’effort. Si l’épreuve d’effort est anormale, il faut poursuivre plus avant le bilan (scanner, coronarographie ou IRM). L’algorithme proposé chez le sédentaire ou chez l’adulte ou senior actif intègre les quatre paramètres – antécédents, examen clinique, risques et ECG de repos (**fig. 5**) – et propose le test d’effort si le praticien retient l’existence d’un risque de coronaropathie.

Pour prendre en compte un test d’effort “normal”, il faut s’assurer de sa réalisation, non pas à la fréquence maximale théorique (FMT, 220 – âge), mais

à épuisement pour se rapprocher des conditions de terrain. Il faut toujours se rappeler qu’un test négatif n’élimine pas totalement le risque car il est justement fait en laboratoire et non sur un stade ou en *outdoor*, pendant des durées parfois très longues où les électrolytes sont perturbés. Un test d’effort identifiera assez bien une ischémie myocardique avec un angor d’effort, mais inconstamment un trouble du rythme ventriculaire et très mal un risque aléatoire de rupture de plaque. Un test d’effort normal en laboratoire est faussement rassurant chez un sujet à risque. Si vous estimez le risque élevé sur des facteurs de risque, vous poursuivrez les examens.

### Sport et coronaropathie : que peut-on autoriser ?

Dans le cas du sportif occasionnel (“sportif du dimanche”), le test d’effort a un rôle capital chez un coronarien stabilisé pour lui permettre de reprendre une activité physique ; il entre dans la stratification en trois niveaux du risque de refaire un accident cardiovasculaire :

● **Risque faible** si le candidat au sport a moins de 55 ans, pas plus d’un facteur de risque sous contrôle et un test d’effort normal sans ischémie résiduelle ni arythmie, ni sténose significative (si une coronarographie a déjà été réalisée). La décision d’autoriser le sport, même en compétition, est possible avec révision annuelle de l’aptitude, sauf pour les sports à haute contrainte statique IIIA à C qui sont à éviter, et on se réfère aux recommandations de l’ESC [10].

Indications de l’épreuve d’effort ergométrique pour une visite d’aptitude au sport
● Deux facteurs de risque ou une consommation régulière de tabac seule
● Reprise du sport après une interruption prolongée
● Sport à haut risque (groupe IIIC de la classification de Mitchell)
● Au-delà de 45 ans chez l’homme et 55 ans chez la femme
● ECG de repos anormal

Tableau II : Indications recommandées d’une épreuve d’effort (EE) en cardiologie du sport.

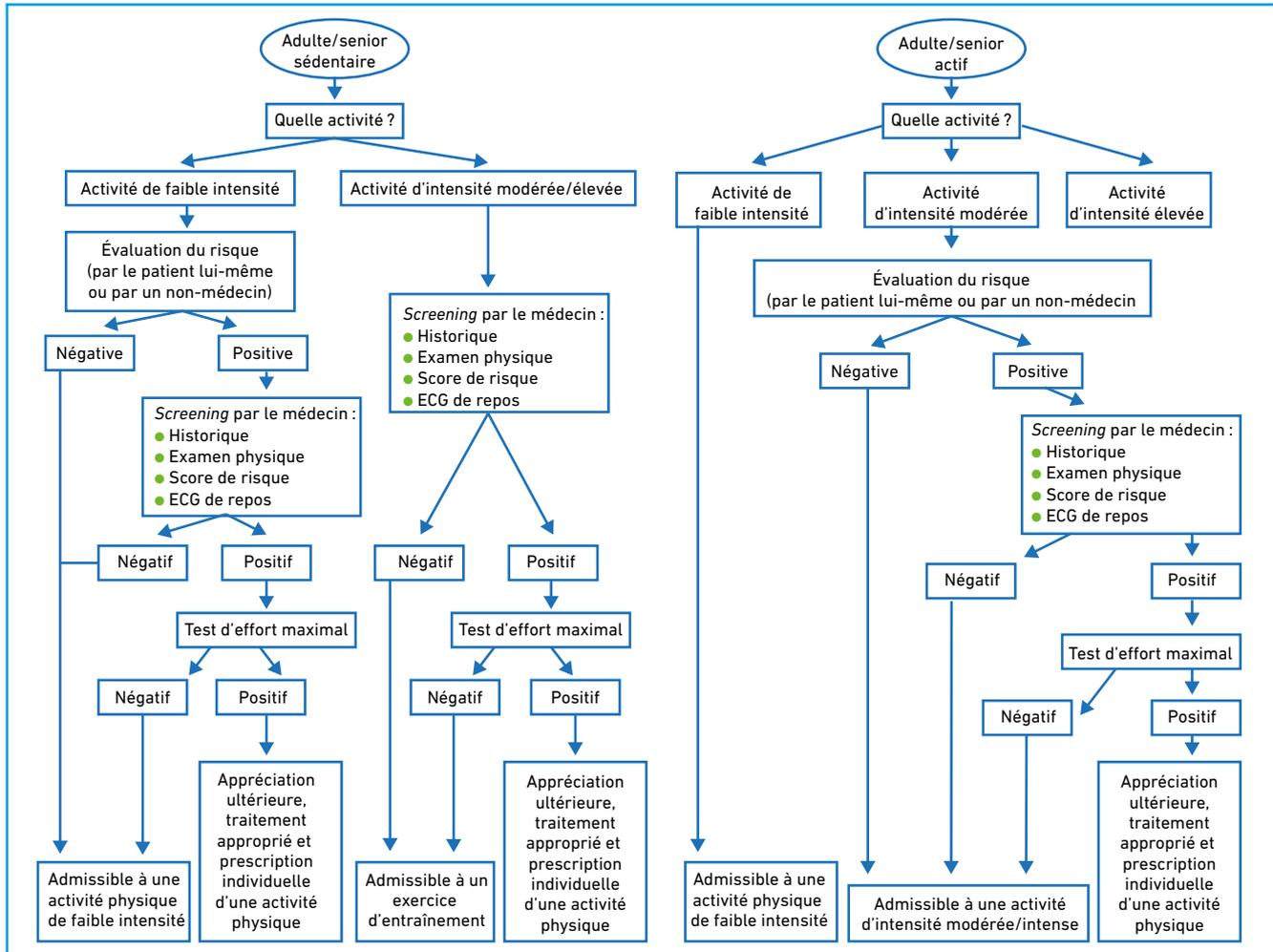


Fig. 5: Algorithme d'évaluation cardiaque d'un sédentaire et d'un actif en screening chez un sportif (d'après [9]).

● **Risque intermédiaire** pour un individu de moins de 55 ans, mais avec deux facteurs de risque sous contrôle et s'il y a déjà eu un infarctus. Là encore, la reprise du sport est possible si le test d'effort est normal, si la fonction VG est > 50 %, s'il y a absence d'arythmie et absence de sténose significative sur l'imagerie coronaire. On se limitera cependant aux sports à contrainte modérée en dynamique et basse en statique de classe IA et IB (**tableau III**) selon l'ESC.

● **Risque élevé** s'il y a plusieurs facteurs de risque quel que soit l'âge, s'il y a ischémie résiduelle au test d'effort, persistance de symptômes à l'effort, arythmie ventriculaire, sténose à plus de 70 % sur

Dynamique ▶	A Faible (< 40 % VO <sub>2</sub> max.)	B Moyenne (40-70 % VO <sub>2</sub> max.)	C Forte (> 70 % VO <sub>2</sub> max.)
Statique ▼			
I Faible (< 20 % FMV)	Billard Bowling Cricket Tir à l'arme à feu Golf	Baseball Volleyball Escrime Tennis de table	Football, ski de fond (classique), course longue distance, course d'orientation, marche athlétique, tennis, badminton, squash, racquetball
II Moyenne (20-50 % FMV)	Tir à l'arc Plongée sous-marine Auto, motocyclisme Équitation	Sprint, sauts (athlétisme) Patinage artistique Football américain, rugby, surf Natation synchronisée	Basket-ball, handball hockey sur glace, ski de fond (skating) course à pied moyenne distance, natation.
III Forte (> 50 % FMV)	Lancers, haltérophilie Gymnastique, luge Escalade, voile, planche à voile, ski nautique Sports de combat	Lutte, body-building Ski alpin, surf des neiges, skateboard	Canoé-kayak, aviron Boxe, décathlon, cyclisme, triathlon, patinage de vitesse

Tableau III: Classification des sports (d'après Mitchell JH et al. Task Force 8: classification of sports. J Am Coll Cardiol, 2005;45:1364-1367). FMV: force maximale volontaire.

## I Revues générales

une artère coronaire ou à 50 % et plus sur le tronc. Dans ce cas, aucun sport n'est autorisé en compétition et le sport de loisir doit être orienté vers des activités non collectives, sans contrainte élevée, en dynamique comme en statique.

Il est possible que la mise à jour américaine de décembre 2015 [11] remette en cause partiellement la limitation des efforts sportifs, surtout dans la classe intermédiaire, car elle prend en compte la cicatrisation complète d'un infarctus et la recanalisation complète stable après angioplastie coronaire et stent. Sauf en période proche de l'accident, il serait possible de reprendre plus largement la compétition, sous contrôle périodique. Cela n'est toutefois pas encore validé selon les positions européenne et française.

### Rôle d'information du cardiologue

Comme nous l'avons souligné en introduction, la mission du cardiologue consiste aussi à informer le sportif occa-

sionnel sur les bonnes conduites à adopter (s'hydrater, s'échauffer, consulter en cas de symptôme) et sur les risques potentiels (tabac, fièvre, grand froid, forte chaleur). Ces recommandations, mises au point après enquête auprès des sportifs [12], sont réunies dans les dix règles d'or du Club des Cardiologues du Sport.

### Aspects médico-légaux et économiques du bilan de non-contre-indication

Le coût économique des bilans pèse dans la balance financière de la santé publique. Selon l'étude américaine de Fuller [13], l'examen clinique et l'interrogatoire coûtent 84 000 € pour un accident mortel évité par an ; si l'on ajoute l'ECG, c'est 44 000 € de plus. L'échographie en plus coûterait environ 200 000 €. S'en tenir à la VNCI avec l'ECG est donc la position la plus "rentable" actuellement. Cependant, en cas de survenue d'accident et pour éviter le risque de procès et de demande de dommages et intérêts d'une part, le médecin

a tendance à demander plus facilement une échographie, un Holter, un test d'effort, davantage dans le but d'être couvert que pour véritablement écarter un risque aléatoire, très difficile à déterminer tant la rupture de plaque est imprévisible. D'autre part, les assurances des salles de sport et des clubs sportifs préfèrent ouvrir le parapluie et exiger un bilan fourni, d'où une inflation des dépenses (fig. 6). Mais ce n'est pas universel. Le Danemark, par exemple, eu égard à une population peu importante et à la relative rareté des accidents mortels (moins de 10 par an pour 5 millions d'habitants), préfère ne demander aucun bilan en pré-screening. La question est récurrente aux États-Unis sur la nécessité de faire des bilans à tous les sportifs [14].

### Conclusion : un bilan minimal oui, des recommandations toujours

En conclusion, et pour reprendre la position française, le bilan du sportif du dimanche doit être modulé. Il est capital

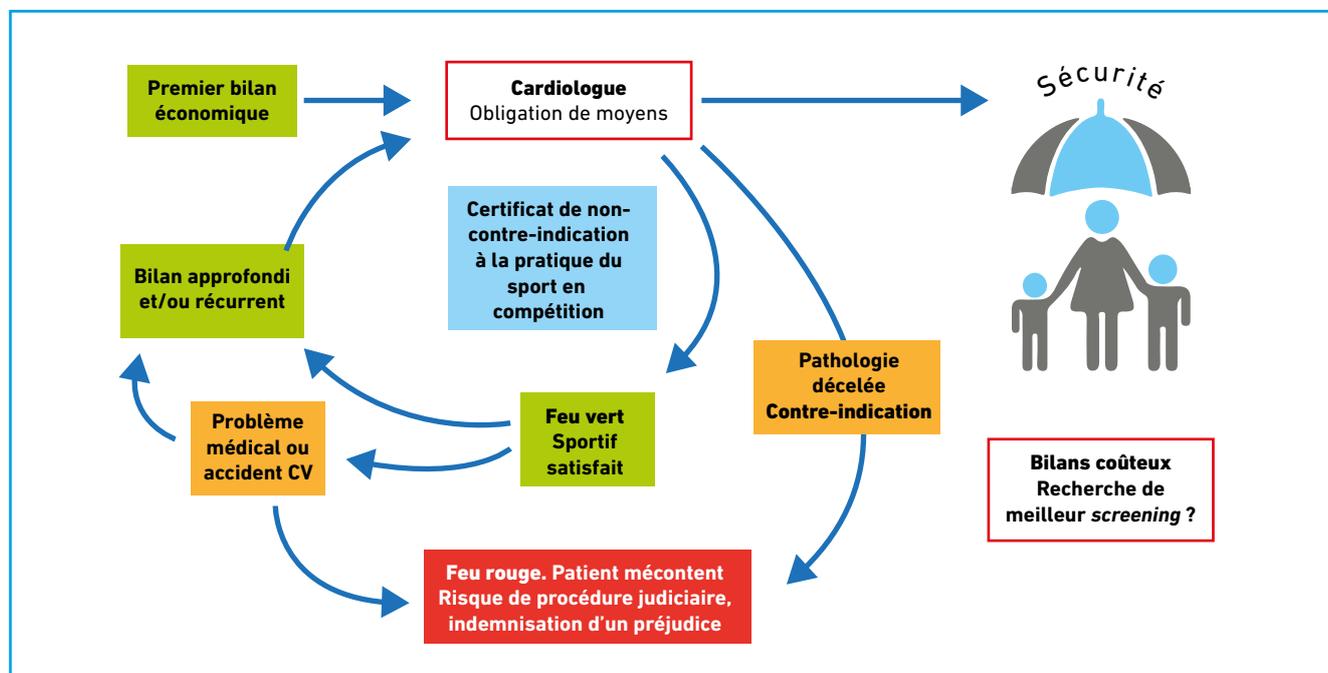


Fig. 6 : Aspects médico-légaux des visites de non-contre-indication à la pratique du sport et place du cardiologue dans la boucle décisionnelle.

de réaliser un interrogatoire soigneux et de scorer les facteurs de risque en plus d'un examen clinique et d'une approche empathique pour comprendre la motivation et le profil psychologique du candidat au sport. L'ECG est recommandé et inscrit dans la loi. Il permet effectivement de repérer la plupart des sujets à risque et de compléter les examens à bon escient. Le test d'effort à la recherche de l'ischémie coronaire garde une place très importante chez le sujet d'âge mûr avec des facteurs de risque qui vont croissant. Enfin, les recommandations du médecin au sportif restent essentielles pour éviter les accidents, même si on n'empêchera jamais une bande de copains de faire le pari de terminer leur marathon !

#### BIBLIOGRAPHIE

- MARON BJ, DOERER JJ, HAAS TS *et al.* Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 2009;119:1085-1092.
- FINET G, OHAYON J, RIOUFOL G. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: impact on stability or instability. *Coron Artery Dis*, 2004;15:13-20.
- WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, WALKER M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation*, 2000;102:1358-1363.
- CORRADO D, BASSO C, RIZZOLI G *et al.* Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:1959-1963.
- LEE DC, PATE RR, LAVIE CJ *et al.* Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:472-481.
- HARMON KG, DREZNER JA, WILSON MG *et al.* Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. *Heart*, 2014;100:1227-1234.
- BRION R, CARRÉ F. Recommandations de la Société française de cardiologie. Le

## POINTS FORTS

- La mort subite est rare avant 35 ans, mais évitable si l'on recherche une cardiopathie sous-jacente méconnue, et le sportif du dimanche est aussi exposé que l'athlète.
- Rechercher un antécédent familial de mort subite, de gros cœur.
- Après 35 ans, traquer un symptôme transitoire souvent atypique et évocateur d'une rupture de plaque.
- L'ECG de repos sur un terrain à risque CV révèle plus de 95 % des anomalies correspondant à une cardiopathie cachée potentiellement létale et doit être réalisé en bilan de première intention.
- L'épreuve d'effort reste un examen très utile, surtout chez les seniors et pour les sports à haute intensité, mais qui n'élimine jamais tous les risques.
- L'importance du bilan à réaliser est un problème de santé publique, d'où le *screening* policé et le suivi des recommandations.
- Le rôle du cardiologue est de conseiller le sportif sur une bonne pratique, non dangereuse, de son sport favori, d'où la nécessité d'acquisitions de connaissances et d'avis spécialisés partagés au moindre doute.

bilan cardiovasculaire de la visite de non-contre-indication à la pratique du sport en compétition entre 12 et 35 ans. *Arch Mal Cœur Pratique*, 2009;15 (n°182):41-43.

- CHANDRA N, BASTIAENEN R, PAPADAKIS M *et al.* Prevalence of electrocardiographic anomalies in young individuals: relevance to a nationwide cardiac screening program. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:2028-2034.
- BORJESSON M, URHAUSEN A, KOUIDI E *et al.* Cardiovascular evaluation of middle-aged/ senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011;18:446-458.
- Study Group of Sports Cardiology. *Eur Heart J*, May 2005.
- BACH DS. *J Am Coll Cardiol*, 2015; Nov 02.
- CHEVALIER L, DOUARD H, LAPORTE T *et al.* Enquête sur les comportements et l'évaluation du risque cardiovasculaire dans une population de sportifs. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2005;98:109-114.
- FULLER CM. Cost effectiveness analysis of screening of high school athletes for risk of sudden cardiac death. *Med Sci Sports Exerc*, 2000;32:887-890.
- FRANKLIN BA. Preventing exercise-related cardiovascular events: is a medical examination more urgent for physical activity or inactivity? *Circulation*, 2014;129:1081-1084.

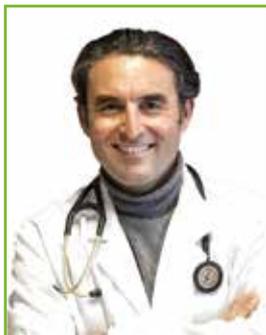
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## I Revues générales

# Lésion coupable ou non : même traitement ?

**RÉSUMÉ :** Les patients admis pour syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST ont souvent une atteinte coronaire pluritronculaire qui va impacter leur pronostic. Il est clairement démontré que la revascularisation par angioplastie de la lésion coupable en phase aiguë est capitale pour améliorer le pronostic. Il est aussi de plus en plus clair qu'une revascularisation des lésions non coupables est nécessaire pour réduire le risque d'événement dans le suivi.

De plus en plus d'arguments plaident, non pas pour une revascularisation préventive à la phase aiguë ni même pour une revascularisation en période hospitalière, mais plutôt pour une revascularisation à distance faisant intervenir la FFR (*Fractional flow reserve*) pour une étude hémodynamique des lésions sélectionnées par l'angiographie.



**H. BENAMER**

ICPS Massy, ICV-GVM La Roseraie  
AUBERVILLIERS,  
Hôpital Foch, SURESNES.

Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) est probablement l'une des entités cliniques les plus étudiées en cardiologie. En quelques dizaines d'années, nous avons eu des résultats spectaculaires en termes de recul de la mortalité. Forts de ces résultats très encourageants, nous pensions que le traitement standardisé de la lésion coupable associé à une thromboaspiration instrumentale était une évidence. Et pourtant, ces deux aspects du traitement sont largement remis en cause et, en premier lieu, la thromboaspiration qui est aujourd'hui beaucoup moins utilisée du fait des résultats négatifs de l'étude suédoise TASTE [1]. Enfin, c'est le dogme du traitement isolé de la lésion coupable, en phase aiguë chez les patients sans choc cardiogénique, qui est remis en question par une étude anglaise : l'étude PRAMI (*PReventive Angioplasty in Myocardial Infarction*) [2].

Il est aujourd'hui clairement démontré que le traitement de choix de l'infarctus du myocarde est la reperfusion par

angioplastie de la coronaire occluse siège de la lésion coupable. Cette occlusion est le plus souvent en rapport avec une rupture de plaque complétée d'un thrombus plaquettaire et fibrino-cruorique. Dans plus de 50 % des cas, chez les patients faisant l'objet de ce type de prise en charge, l'atteinte coronaire est pluritronculaire [3]. Cette extension des lésions coronaires influence défavorablement le pronostic, notamment en cas de présence d'occlusion chronique.

Dans les recommandations américaines et européennes, jusqu'à la publication de l'étude PRAMI, seuls les patients en choc cardiogénique devaient bénéficier d'une revascularisation pluritronculaire associant les lésions non coupables. En l'absence de choc, seule la lésion coupable devait être revascularisée. En effet, peu d'études randomisées et comprenant de faibles effectifs avaient montré la faisabilité d'une revascularisation étendue, mais sans bénéfice clinique significatif [4], alors que des registres comme celui de

	Revascularisation étendue	Revascularisation lésion coupable	HR IC 95 %	P
	Nombre d'événements			
<b>Critères primaires</b>				
Décès cardiovasculaire, IDM non fatal ou angor réfractaire	21	53	0,35 (0,21-0,58)	< 0,001
Décès cardiovasculaire ou IDM non fatal	11	27	0,36 (0,18-0,73)	0,004
Décès cardiovasculaire	4	10	0,34 (0,11-1,08)	0,07
IDM non fatal	7	20	0,32 (0,13-0,75)	0,009
Angor réfractaire	12	30	0,35 (0,18-0,69)	0,002
<b>Critères secondaires</b>				
Décès non cardiovasculaire	8	6	1,10 (0,38-3,18)	0,86
Nouvelle revascularisation	16	46	0,30 (0,17-0,56)	< 0,001

**Tableau I :** Résultats du suivi à 3 ans de l'étude PRAMI.

Toma *et al.* montraient plutôt un effet délétère d'une telle pratique [5].

Pour répondre à la question de l'utilité d'une revascularisation étendue en phase aiguë, **l'équipe de PRAMI** a randomisé les patients pluritronculaires en phase aiguë entre un groupe de patients bénéficiant d'une revascularisation isolée de la lésion coupable et un autre groupe de patients revascularisés sur l'ensemble des coronaires accessibles et pathologiques [2]. Le suivi des événements cardiaques graves associant décès, infarctus du myocarde et angor de poitrine réfractaire était réalisé sur plusieurs années. Les résultats du suivi à 3 ans publiés dans le *New England Journal of Medicine* de septembre 2013 sont impressionnants (**tableau I**), avec un recul de 64 % du critère combiné décès-infarctus et 65 % de réduction en y associant l'angor de poitrine réfractaire dans le groupe bénéficiant de la revascularisation préventive [2], les deux groupes étant comparables par ailleurs, en dehors des modalités de traitement.

Le principal intérêt de cette étude aux résultats spectaculaires a été de remettre en question le dogme de la revascularisation isolée de la lésion coupable. Au demeurant, une analyse critique de cette étude permet d'en pondérer les ardeurs. En effet, les auteurs parlent de revascularisation préventive des atteintes

pluritronculaires, mais il s'agit en fait de pluritronculaires très sélectionnés. Sur les 2 428 patients inclus dans le registre, 1 408 ont de vrais critères d'exclusion comme l'atteinte monotronculaire, le refus de participer à l'étude, la présence d'un choc cardiogénique. Sur 1 020 patients pluritronculaires potentiellement éligibles, seuls 456 patients sont retenus. Les autres patients avec une atteinte tritronculaire sont exclus car ils ont le plus souvent des lésions considérées comme trop complexes (lésion du tronc commun, occlusion coronaire chronique).

Par ailleurs, les patients ayant un échec de revascularisation de la lésion coupable étaient aussi exclus. Il ne s'agit donc bien que de pluritronculaires très sélectionnés, pouvant être considérés comme simples en angioplastie, ce qui transforme totalement le message. De plus, le groupe sans revascularisation préventive n'a de test de stimulation dans le suivi que pour confirmer la notion d'angor réfractaire, ce qui est une manière étonnante de gérer la présence de lésions coronaires serrées dans le suivi post-infarctus. La recherche d'une ischémie myocardique et l'évaluation de son étendue n'est pas réalisée alors qu'elle est largement reconnue comme étant prédictive du pronostic. Pour résumer, dans cette étude, on compare une stratégie de revascularisation agressive

en phase aiguë à une stratégie totalement attentiste qui semble d'un autre temps. De même, il convient de souligner le nombre réduit d'événements dans le suivi, ce qui rend les résultats plus fragiles sur le plan statistique.

Une autre limite importante de cette étude revient à considérer la coronaire pathologique à partir d'un simple critère angiographique de 50 % de réduction de la lumière coronaire pour des lésions qui sont très souvent majorées en phase aiguë. En effet, du fait du stress adrénérgerique de la phase aiguë, certaines lésions spastiques peuvent apparaître sur les autres troncs coronaires et disparaître ou régresser une fois le cap de la phase aiguë franchi.

Quoiqu'il en soit, cette étude montre que la revascularisation pluritronculaire est aujourd'hui réalisable pour des patients très sélectionnés. Cette stratégie permettrait de réduire la durée d'hospitalisation et peut-être d'en diminuer les coûts. C'est d'ailleurs probablement un des principaux objectifs de cette étude anglaise. Aujourd'hui, les questions que nous devons nous poser, à la suite des résultats de l'étude PRAMI, sont les suivantes : faut-il être plus agressif dans la revascularisation des lésions non coupables et dans quel délai faut-il prendre en charge ces lésions si la revascularisation semble être la bonne indication ?

## I Revues générales

Une autre étude anglaise, l'**étude CULPRIT**, qui a randomisé les patients pluritronculaires traités pour un SCA ST+, montre la supériorité de la stratégie de revascularisation complète pendant la période hospitalière – mais pas nécessairement en réalisant cette revascularisation en phase aiguë – par rapport à la revascularisation seule de la lésion coupable [6]. Il est d'ailleurs fort possible qu'il soit abusif de considérer que seule l'artère occluse est instable. En effet, l'**étude PROSPECT** montre que l'instabilité recherchée par l'échographie endocoronaire avec histologie virtuelle est plurifocale dans l'arbre coronaire d'un patient admis pour SCA ST+ et que ces plaques dites instables provoquent des événements cardiaques à distance qui assombrissent le pronostic [7]. En pratique, l'ensemble de ces données tend à nous orienter vers des stratégies de revascularisation plus énergiques mais probablement pas à la phase aiguë.

Dans le registre observationnel américain des angioplasties primaires publié par Hannan, l'auteur montre l'intérêt de réaliser une revascularisation complète des patients avec une angioplastie différée par rapport aux patients sans revascularisation complète (**fig. 1**). La réduction de mortalité à 18 mois est statistiquement significative (*Odds ratio* [OR] : 1,23 ;  $p = 0,01$ ) de

même que la baisse du critère combiné associant décès et infarctus (OR : 1,27 ;  $p = 0,002$ ) [8].

Dans la méta-analyse de Bainey, l'auteur montre que, pour améliorer le pronostic de ces patients, il convient de les revasculariser plutôt un peu à distance de la phase aiguë que durant la même hospitalisation [9]. En effet, dans cette méta-analyse, il est préférable de traiter la lésion coupable seule plutôt que de revasculariser l'ensemble durant la même hospitalisation. Il est possible que ces moins bons résultats soient liés à la présence d'un syndrome inflammatoire post-infarctus susceptible de favoriser la thrombose de stent.

### POINTS FORTS

- L'atteinte pluritronculaire est fréquente dans l'infarctus du myocarde et influence défavorablement le pronostic.
- Une revascularisation en phase aiguë n'est pas discutable sur la lésion coupable.
- Aujourd'hui, dans certains cas sélectionnés et en dehors du choc cardiogénique, une revascularisation complète à la phase aiguë est possible.
- Dans les autres cas, une revascularisation légèrement différée est souhaitable, avec une place de plus en plus importante pour la FFR.

Une autre méta-analyse, celle de Vlaar, a comparé les trois stratégies : revascularisation de la lésion coupable seule, revascularisation de l'ensemble des lésions en période hospitalière et revascularisation de l'ensemble des lésions avec des procédures différées [10]. Les résultats montrent une fois de plus que la meilleure stratégie consiste à revasculariser les patients et à le faire avec des procédures additionnelles différées.

Aujourd'hui, en permettant de réaliser une étude hémodynamique des lésions coronaires, la FFR bouscule totalement la notion d'atteinte pluritronculaire. En effet, seules les lésions positives à la FFR sont réputées donner des événements cardiaques dans le suivi et doivent donc être prises en compte pour la revascularisation. Cet examen peut être réalisé de façon fiable et en toute sécurité chez les patients pluritronculaires admis pour un SCA ST+ à la phase aiguë et ainsi permettre une revascularisation plus ciblée et plus efficace. **L'étude COMPLETE** est à ce titre très intéressante car elle compare de façon randomisée une stratégie de revascularisation de la lésion coupable seule à une stratégie de revascularisation guidée par la FFR en dehors de la phase aiguë et donne des résultats très encourageants avec moins d'événements chez les patients revascularisés à la lumière de la positivité de la FFR.

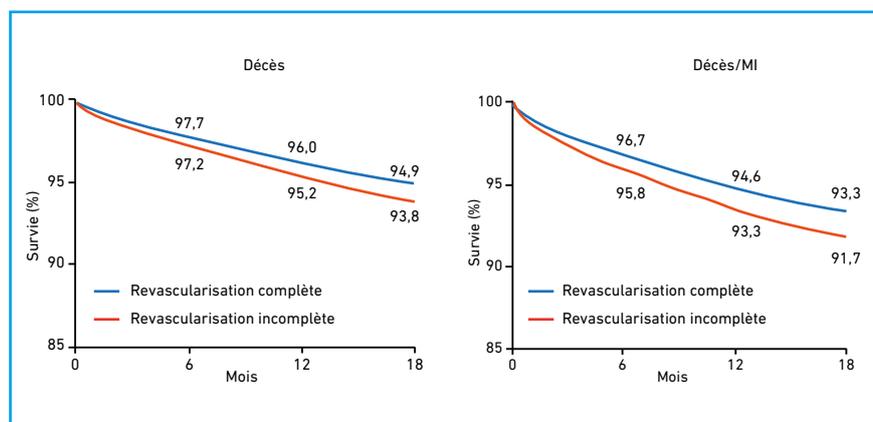


Fig. 1.



# VOTRE PROTECTION LEUR AVENIR

**Pradaxa**<sup>®</sup>  
dabigatran etexilate

1<sup>er</sup> Anticoagulant Oral Direct (AOD)  
mis sur le marché\*

**Praxbind**<sup>®</sup>  
idarucizumab

1<sup>er</sup> agent de réversion spécifique  
d'un AOD\*\*

- **Pradaxa**<sup>®</sup> est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II) ; diabète ; hypertension artérielle.

La prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir chez :

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

- **Praxbind**<sup>®</sup> est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.

Traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans l'indication de l'AMM.

Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.



Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou scannez le code ci-contre.

\* Dans l'indication en chirurgie orthopédique. Date de commercialisation de Pradaxa<sup>®</sup> : 15/12/2008

\*\* Date d'obtention de l'AMM : 20/11/2015

 **Boehringer  
Ingelheim**