

COEUR ARTÈRES

Exemplaire réservé au CORPS MÉDICAL

P 206097 | DÉPÔT BRUXELLES X

03/2017

JOURNAL DE LA LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE

ARTICLE MÉDICAL

LES EFFETS CARDIOVASCULAIRES DES INHIBITEURS DU SGLT2 DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Y. TAES, ENDOCRINOLOGIE. AZ SINT-JAN BRUGGE-OOSTENDE AV

Le diabète de type 2 est un important facteur de risque de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, vasculopathie, accident vasculaire cérébral...) et d'affections microvasculaires (rétinopathie, néphropathie). Un contrôle strict de la glycémie a démontré une nette réduction du risque de complications microvasculaires dans plusieurs vastes études de suivi.

L'effet des différents antidiabétiques sur les complications microvasculaires n'est cependant pas clair et les données sont globalement limitées. Certaines études ont même associé les glitazones à un risque cardiovasculaire accru. Quant à la metformine, l'étude UKPDS en a démontré le bénéfice chez les patients obèses. Dernièrement, l'étude LEADER a démontré un profil cardiovasculaire favorable – avec une réduction consécutive de la mortalité cardiovasculaire – pour le liraglutide (un analogue du GLP-1 administré par injection).

Les inhibiteurs du SGLT2 constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Ils augmentent l'excrétion du glucose dans l'urine par inhibition du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dans le tubule proximal du néphron. À lui seul, ce transporteur est responsable à 80 % de l'absorption du glucose dans le rein. Ces antidiabétiques de nouvelle génération, les inhibiteurs du SGLT2, ont des effets bénéfiques sur la glycémie, la tension artérielle, le poids corporel et l'hémodynamique intrarénale.

Les résultats de deux études portant sur la sécurité cardiovasculaire des nouveaux inhibiteurs du SGLT2 ont été récemment publiés. La première, intitulée EMPA-REG, a évalué l'empagliflozine tandis que la seconde, baptisée CANVAS(R), a étudié la canagliflozine.

EMPA-REG

EMPA-REG est une étude randomisée, qui a évalué les effets cardiovasculaires de l'empagliflozine chez 7 000 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident



SOMMAIRE

I **ARTICLE MÉDICAL**
Les effets
cardiovasculaires des
inhibiteurs du SGLT2
dans le traitement du
diabète de type 2

II **ARTICLE MÉDICAL**
Pathologies de l'aorte :
de l'anatomie au
traitement



vasculaire cérébral (AVC) ; coronaropathie ; angor instable ; artériopathie périphérique). Le critère d'évaluation primaire était déterminé sur la base de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'AVC.

L'utilisation de l'empagliflozine a été associée à une nette réduction de la mortalité cardiovasculaire. Pour prévenir un décès, il fallait traiter 39 patients par empagliflozine pendant 3 ans (NNT = 39). Il n'y a pas eu de diminution significative du nombre d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux non fatals sur la période de suivi de 3 ans.

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation secondaires montrent également un effet positif sur la mortalité totale et sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Un deuxième manuscrit a publié les effets de l'empagliflozine sur les complications microvasculaires (néphropathie). L'utilisation de l'empagliflozine a été associée à un moindre risque de néphropathie évolutive (présence de macroalbuminurie, doublement de la créatininémie, nécessité de dialyse rénale ou mortalité rénale) par rapport au placebo. Les effets sur la rétinopathie doivent encore être publiés.

CANVAS et CANVAS-R

La canagliflozine a fait l'objet de 2 études importantes : Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) et CANVAS-Renal (CANVAS-R), conçues pour évaluer la sécurité cardiovasculaire du produit. Par ailleurs, l'étude CANVAS-R s'est également intéressée aux effets de la canagliflozine sur l'albuminurie.

Les études CANVAS (n = 4330) et CANVAS-R (n = 5812) ont randomisé des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire pour recevoir soit la canagliflozine, soit un placebo.

La canagliflozine a été associée à une réduction significative des événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) (RR : 0,86). La réduction de la mortalité globale n'était pas significative.

Ces études ont démontré un effet néphroprotecteur pour la canagliflozine. La progression de l'albuminurie s'est avérée moindre dans le groupe canagliflozine, et la régression de l'albuminurie a été supérieure sous canagliflozine par rapport au placebo.

Un critère d'évaluation composite sur le plan rénal (40 % de diminution du DFG, traitement de substitution rénale (dialyse) et mortalité rénale) a été moins fréquent (HR : 0,60) sous canagliflozine.

Étonnamment, la canagliflozine s'est accompagnée d'une augmentation (HR : 1,97) du risque d'amputation (des membres inférieurs), l'amputation la plus fréquente (71 %) étant décrite au niveau des orteils ou du métatarse. La cause et le mécanisme sous-jacents de cette observation ne sont pas clairement établis.

Effets indésirables et commentaires

Les études avec l'empagliflozine et la canagliflozine sont importantes car elles démontrent une nette réduction du risque de maladies cardiovasculaires chez des patients à haut risque souffrant de diabète de type 2. En effet, la mortalité cardiovasculaire constitue la première cause de mortalité chez les diabétiques de type 2 et, jusqu'à présent, une diminution de la mortalité n'avait été démontrée ou suggérée que pour un nombre limité d'antidiabétiques, à savoir la metformine et le liraglutide.

Les mécanismes à la base de l'effet bénéfique de l'empagliflozine et de la canagliflozine ne s'expliquent pas clairement. Au vu du court délai dans lequel les effets positifs ont été constatés (diminution de la mortalité cardiovasculaire après 3 mois (EMPA-REG)), il est peu probable qu'il soit question d'un effet positif du contrôle strict du diabète sur le processus athérosclérotique sous-jacent. Les effets bénéfiques des inhibiteurs du SGLT2 ne peuvent pas davantage s'expliquer par un effet sur la tension artérielle, le contrôle du poids ou l'athérosclérose.

En revanche, le nombre réduit d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque suggère que l'effet diurétique des inhibiteurs du SGLT2 joue probablement un rôle.





Globalement, les effets indésirables associés à l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 sont plutôt bénins.

Les infections urinaires sont plus fréquentes chez les patients traités par empagliflozine et canagliflozine.

Il convient cependant d'accorder une attention spécifique à la prévention de l'acidocétose diabétique. Normalement, cette grave complication aiguë du diabète ne survient qu'en cas de carence absolue en insuline, comme dans le diabète de type 1 ou dans l'insuffisance pancréatique endogène. Le risque d'acidocétose diabétique est clairement augmenté lors de l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2, mais il reste faible en chiffres absolus. Le mécanisme sous-jacent de cette augmentation de risque n'est cependant pas connu. Il est probable que les moindres taux d'insuline circulante, la lipolyse accrue et la formation de corps cétoniques y contribuent.

L'incidence d'acidocétose sous empagliflozine et canagliflozine, calculée sur la base des études EMPA-REG et CANVAS, est globalement faible, s'élevant respectivement à 0,1 % et 0,5 %-0,8 %.

La canagliflozine a été associée à un moindre risque d'événements cardiovasculaires, mais aussi à un risque accru d'amputation au niveau des membres inférieurs. L'empagliflozine n'a pas été associée à un risque accru d'amputation.

Nous attendons à présent les résultats d'autres études (e.a. l'étude DECLARE avec la dapagliflozine) pour mieux évaluer l'effet des autres inhibiteurs du SGLT2 sur les événements cardiovasculaires dans le diabète de type 2.

En résumé, les inhibiteurs du SGLT2 sont des antidiabétiques efficaces, qui entraînent une perte de poids. Ils produisent en outre des effets cardiovasculaires et néphroprotecteurs, tels qu'une diminution de la mortalité cardiovasculaire et des épisodes d'insuffisance cardiaque. Cependant, la canagliflozine est associée à une augmentation du risque d'amputation au niveau des membres inférieurs, qui justifie une évaluation minutieuse lors de son utilisation dans une population à haut risque.

Bibliographie

- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes.
- Diabetologia. 2017 Aug 2. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9. [Epub ahead of print]
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016 ;375 :311-22
- B. Zinman, C. Wanner , J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34



NOUVEAU !

Emballage Prix public Prix patient Prix omnia

5 mg/5 mg	30 cpr.	16,19€	4,04€	2,43€
	120 cpr.	37,60€	9,92€	5,90€
5 mg/10 mg	120 cpr.	51,12€	13,14€	7,81€
	30 cpr.	19,47€	5,17€	3,10€
10 mg/5 mg	120 cpr.	59,68€	14,80€	9,01€
	30 cpr.	20,98€	5,69€	3,42€
10 mg/10 mg	120 cpr.	73,21€	14,80€	9,80€

Peramteva® La puissance de PERINDOPRIL & AMLODIPINE

120
cpr.

plus avantageux pour votre patient



DENOMINATION DU MEDICAMENT Peramteva® 5 mg/5 mg comprimés, Peramteva® 5 mg/10 mg comprimés, Peramteva® 10 mg/5 mg comprimés, Peramteva® 10 mg/10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bézilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bézilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bézilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bézilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). **Excipient à effet notoire** : Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. (5 mg/5 mg) Comprimé biconvexe, ovale, blanc, portant l'inscription « 5/5 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face. Dimensions : Environ 4,3 mm d'épaisseur et 8,1 mm de longueur. (5 mg/10 mg) Comprimé biconvexe, de forme carrée, blanc, portant l'inscription « 5/10 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face. Dimensions : Environ 6,2 mm d'épaisseur et 6,2 mm de longueur. (10 mg/5 mg) Comprimé biconvexe, rond, blanc, portant l'inscription « 10/5 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face. Dimensions : Environ 6,9 mm de diamètre. (10 mg/10 mg) Comprimé biconvexe, rond, blanc, portant l'inscription « 10/10 » sur une face et présentant une surface simple sur l'autre face. Dimensions : Environ 8 mm de diamètre. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Peramteva est indiquée comme thérapie de substitution pour le traitement de l'hypertension essentielle et/ou de la coronaropathie stable, chez les patients dont la pathologie est déjà maîtrisée par l'administration concomitante de péridopril et d'amlodipine à la même posologie. **Posologie et mode d'administration** Posologie L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. S'il est nécessaire de modifier la posologie, la dose de l'association péridopril/amlodipine peut être modifiée ou un ajustement individuel de l'association libre peut être envisagé. **Populations particulières Insuffisance rénale et personnes âgées** (voir rubriques 4.4 et 5.2) L'élimination du péridopril diminue chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale. Le suivi médical habituel doit donc inclure une surveillance fréquente des taux de créatinine et de potassium. L'association de péridopril et d'amlodipine peut être administrée chez les patients ayant une Clcr ≥ 60 ml/min, et ne convient pas chez les patients ayant une Clcr < 60 ml/min. Chez ces patients, il est recommandé d'ajuster individuellement la dose des composants séparés. L'amlodipine utilisée à des doses similaires chez les patients âgés ou les patients plus jeunes est tolérée de la même manière. Il est recommandé d'utiliser les schémas thérapeutiques habituels chez les patients âgés, mais l'augmentation de la posologie doit s'effectuer avec prudence. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne présentent aucune corrélation avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine ne s'élimine pas par dialyse. L'utilisation concomitante de péridopril et d'alisikren est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). **Insuffisance hépatique** (voir rubriques 4.4 et 5.2) Aucune recommandation de posologie n'a été établie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée ; la dose doit donc être déterminée avec prudence et le traitement doit débuter avec une dose se situant à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Afin de trouver la dose initiale et la dose d'entretien optimales chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ajuster individuellement la dose en utilisant l'association libre d'amlodipine et de péridopril. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Instaurer le traitement par amlodipine avec la dose la plus faible possible et ajuster lentement la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** L'association de péridopril et d'amlodipine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents, car l'efficacité et la tolérance du péridopril et de l'amlodipine en association n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration** Voie orale. Un comprimé par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas. **CONTRE-INDICATIONS** -Hypersensibilité au péridopril à l'amlodipine (ou à un autre IECA), ou aux dérivés dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. -Antécédents d'angio-œdème associé à un traitement antérieur par IECA. -Angio-œdème héréditaire ou idiopathique. -Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). -Hypotension sévère. -Choc, y compris choc cardiogénique. -Obstruction à l'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de degré élevé). -Insuffisance cardiaque instable d'un point de vue hémodynamique, après un infarctus aigu du myocarde. -Utilisation concomitante de péridopril et des médicaments contenant d'alisikren est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). **EFFETS INDESIRABLES a) Résumé du profil de sécurité** : Péridopril Le profil de sécurité du péridopril correspond à celui des autres IEC : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le péridopril sont : étourdissements, céphalées, paresthésie, vertige, troubles visuels, acouphène, hypotension, toux, dyspnée, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dyspepsie, dyspepsie, nausées, vomissement, prurit, rash, crampes musculaires et asthénie. **Amlodipine** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement sont : somnolence, étourdissements, céphalées, palpitations, rougir, douleurs abdominales, douleurs, nausées, gonflement des chevilles, œdème et fatigue. **b) Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par péridopril ou amlodipine, administrés séparément, et ils sont classés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et selon les fréquences suivantes : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Classe de systèmes d'organes MedDRA Effets indésirables Fréquence **Amlodipine** Péridopril Péridopril Péridopril **Affections du système immunitaire** Réactions allergiques **Amlodipine** Très rare Péridopril Peu fréquent **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hyperglycémie **Amlodipine** Très rare Péridopril - Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5) **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Hyponatrémie** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement** (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Affections psychiatriques** Insomnie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Modifications de l'humeur (y compris anxiété) **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent **Dépression** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Troubles du sommeil **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent **Confusion** **Amlodipine** Rare Péridopril Très rare **Affections du système nerveux** Somnolence (en particulier au début du traitement) **Amlodipine** Fréquent Péridopril Peu fréquent * **Étourdissements** (en particulier au début du traitement) **Amlodipine** Fréquent Péridopril Fréquent **Céphalées** (en particulier au début du traitement) **Amlodipine** Fréquent Péridopril Fréquent **Dysgueusie** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Tremblements** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Hyposthésie** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - Fréquent **Syncope** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent * **Hypertonie** **Amlodipine** Très rare Péridopril - **Neuropathie périphérique** **Amlodipine** Très rare Péridopril - **Syndrome extrapyramidal** **Amlodipine** Fréquence indéterminée Péridopril - **Vertiges** **Amlodipine** -Péridopril Fréquent **Affections oculaires** Troubles de la vision (y compris diplopie) **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Acouphènes **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Affections cardiaques** Palpitations **Amlodipine** Fréquent Péridopril Peu fréquent * **Angor** **Amlodipine** -Péridopril Très rare **Infarctus du myocarde**, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** Très rare Péridopril Très rare **Arrythmies** (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) **Amlodipine** Très rare Péridopril Très rare **Tachycardie** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Affections vasculaires** Bouffées vasomotrices **Amlodipine** Fréquent Péridopril -Hypotension (et effets liés à l'hypotension) **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Accident vasculaire cérébral**, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** -Péridopril Très rare **Vasculite** **Amlodipine** Très rare Péridopril Peu fréquent * **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Dyspnée **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Rhinite** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Très rare **Toux** **Amlodipine** Très rare Péridopril Fréquent **Bronchospasme** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent **Pneumonie à éosinophiles** **Amlodipine** -Péridopril Très rare **Affections gastro-intestinales** Hyperplasie gingivale **Amlodipine** Très rare Péridopril - Douleur abdominale, nausées **Amlodipine** Fréquent Péridopril Fréquent **Vomissements** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Dyspepsie** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Transit intestinal altéré** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Sécheresse buccale** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent **Diarrhée**, constipation **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Pancréatite** **Amlodipine** Très rare Péridopril Très rare **Gastrite** **Amlodipine** Très rare Péridopril - **Dysgueusie** **Amlodipine** -Péridopril Fréquent **Affections hépatobiliaires** Hépatite, ictère Hépatite cytolytique ou cholestasique (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** Très rare - Péridopril - Très rare **Augmentation des taux d'enzymes hépatiques** (généralement associée à une cholestase) **Amlodipine** Très rare Péridopril - **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Œdème de Quincke **Amlodipine** -Péridopril Très rare **Œdème du visage**, des extrémités, des lèvres, des membranes muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** Très rare Très rare - Peu fréquent **Erythème polymorphe** **Amlodipine** Très rare Péridopril Très rare **Alopécie** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Purpura** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Coloration anormale de la peau** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Hypertidrose** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent **Prurit** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Eruption cutanée**, exanthème **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Urticaire** **Amlodipine** Très rare Péridopril Peu fréquent **Syndrome de Stevens-Johnson** **Amlodipine** Très rare Péridopril - **Dermatite exfoliative** **Amlodipine** Très rare Péridopril - **Photosensibilité** **Amlodipine** Très rare Péridopril Peu fréquent * **Aggravation d'un psoriasis** **Amlodipine** -Péridopril Rare **Pemphigoïde** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Œdème malléolaire **Amlodipine** Fréquent Péridopril - **Arthralgies**, myalgies **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent * **Crampes musculaires** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Dorsalgies** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Affections du rein et des voies urinaires** Troubles de la miction, nycturie, pollakiurie **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Insuffisance rénale** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent **Insuffisance rénale aiguë** **Amlodipine** -Péridopril Très rare **Affections des organes de reproduction et du sein** **Impuissance** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent **Gynécomastie** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Impuissance** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Œdème **Amlodipine** Fréquent Péridopril Peu fréquent * **Fatigue** **Amlodipine** Fréquent Péridopril - **Douleur thoracique** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent * **Asthénie** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Fréquent **Douleur** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Malaise** **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril Peu fréquent * **Pyrexie** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Investigations** Prise de poids, perte de poids **Amlodipine** Peu fréquent Péridopril - **Augmentation des taux sériques de bilirubine et des taux d'enzymes hépatiques** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Augmentation des taux d'urée sanguine et des taux sériques de créatinine** (voir rubrique 4.4) **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * **Blessure**, empoisonnement et complications d'une intervention **Chute** **Amlodipine** -Péridopril Peu fréquent * * *Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées).* **Informations supplémentaires concernant le composé amlodipine** Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les antagonistes du calcium. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est encouragée. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-10600 Bruxelles. Site internet: www.afmcp.be/TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Teva Pharma Belgium S.A. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 5 mg/5 mg: BE451537, 5 mg/10 mg: BE451546, 10 mg/5 mg: BE451555, 10 mg/10 mg: BE451564 **MODE DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU RCP**: 11/2016.

ARTICLE MÉDICAL

PATHOLOGIES DE L'AORTE : DE L'ANATOMIE AU TRAITEMENT

JULIE DE BACKER, CARDIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE MÉDICALE, UZ GENT

L'aorte : notions d'anatomie

Artère élastique, l'aorte ne fait pas seulement office de transporteur, mais aussi de réservoir pour le sang riche en oxygène.

Aux fins de diagnostic et de traitement, l'aorte est traditionnellement divisée en diverses régions anatomiques (figure 1), bien qu'il soit essentiel de considérer l'aorte comme un seul et unique organe – une pathologie touchant un segment s'accompagnant souvent d'anomalies à d'autres niveaux.⁽¹⁾

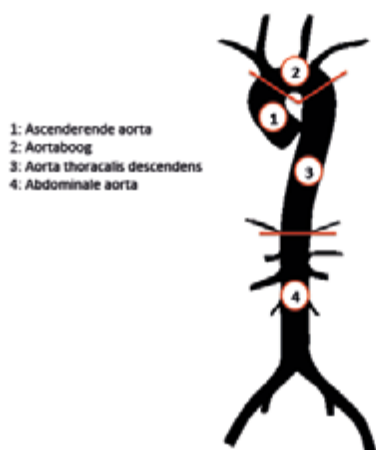


FIGURE 1 :
segmentation anatomique de l'aorte : l'aorte ascendante, de la valve aortique au tronc artériel brachio-encéphalique ; la crosse aortique, du tronc artériel brachio-encéphalique à l'artère sous-clavière gauche ; l'aorte thoracique descendante, à partir de l'artère sous-clavière gauche ; et l'aorte abdominale, sous le diaphragme.

La paroi de l'aorte se compose d'une tunique interne (intima), moyenne (média) et externe (adventice). Non seulement elle assure la solidité et l'élasticité nécessaires, mais elle veille aussi à la transmission correcte des signaux afin de préserver l'équilibre biologique requis (« mécanobiologie »). Dans ce processus de mécanobiologie, les cellules (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et fibroblastes) et la matrice extracellulaire intermédiaire jouent un rôle important. Toute altération de la mécanobiologie, consécutive à une hypertension artérielle (= mécanique) ou à une anomalie génétique dans l'une des composantes de la paroi (= biologique), par exemple, va perturber l'équilibre et provoquer une pathologie^[2,3].

Pathologie

Du point de vue clinique, les affections de l'aorte se subdivisent en présentations aiguës et chroniques. Mais il faut savoir qu'une pathologie aiguë (notamment une dissection aortique) correspond souvent au stade final d'une pathologie chronique présente depuis un certain temps (et souvent sans symptômes !).

Parmi les affections chroniques de l'aorte, on distingue l'athérosclérose, les maladies inflammatoires et les pathologies génétiques.

L'athérosclérose de l'aorte connaît le même mécanisme d'apparition que dans d'autres lits vasculaires et se caractérise par la formation de plaques lipidiques, qui attirent les cellules inflammatoires et finissent par se calcifier ; en conséquence de ces modifications au niveau de la paroi vasculaire, survient un affaiblissement local (« lieu de moindre résistance ») susceptible d'entraîner une dilatation (anévrisme) et des fissures dans la paroi (dissections). L'athérosclérose de l'aorte est également associée au grand âge, mais elle sera accélérée chez les personnes à haut risque cardiovasculaire (surtout chez les fumeurs et les patients hypertendus).





L'athérosclérose peut aussi être considérée comme une perturbation de la mécanobiologie, où une tension élevée entraîne la transmission de signaux aux cellules pariétales, qui présentent à leur tour des altérations sécrétoires et fonctionnelles et produisent les anomalies pariétales typiques.

Les maladies inflammatoires de l'aorte sont rares et regroupent des pathologies à médiation immunitaire, telles que l'artérite temporale et la maladie de Takayasu, et des pathologies infectieuses, telles que l'aortite syphilitique et l'aortite à salmonelles.

De leur côté, les affections génétiques de l'aorte se rencontrent essentiellement chez les individus plus jeunes – même s'il ne s'agit nullement d'un critère absolu ! Les pathologies aortiques génétiques sont regroupées sous le terme « Heritable Thoracic Aortic Disorders » (HTAD) et peuvent être subdivisées en entités « syndromiques », comme le syndrome de Marfan, et « non syndromiques », lorsque la pathologie aortique est isolée. Les tableaux cliniques des différentes formes syndromiques partagent de nombreuses similitudes, ces similitudes se retrouvant également au niveau génétique (voir tableau). En cas de suspicion d'étiologie génétique, un examen clinique approfondi du patient se révèle important, car certaines caractéristiques cliniques sont fortement évocatrices de certaines entités cliniques. Ainsi, une luxation du cristallin sera presque exclusivement observée chez les patients atteints d'un syndrome de Marfan dû à une mutation du gène de la fibrilline 1 (FBN1). D'autres caractéristiques typiques sont présentées au tableau 1. Chez ces patients, une analyse génétique complémentaire peut s'avérer utile pour confirmer le bon diagnostic.

Le nombre de gènes responsables des maladies de l'aorte thoracique a fortement augmenté ces dernières années. Nous pouvons classer ces gènes en 3 catégories sur la base de leur fonction première :

- (1) les gènes codant pour les composants de la matrice extracellulaire,
- (2) les gènes codant pour les composants de la voie du TGFβ et
- (3) les gènes codant pour les composants de l'appareil contractile des cellules des muscles lisses. Une meilleure connaissance de ces gènes et de leur fonction a permis, ces dernières années, de mieux comprendre la physiopathologie de l'anévrisme et de la dissection de l'aorte et, dès lors, d'explorer de nouvelles perspectives de traitement.

La figure 2 résume les connaissances actuelles de la physiopathologie sur la base du concept de mécanobiologie.

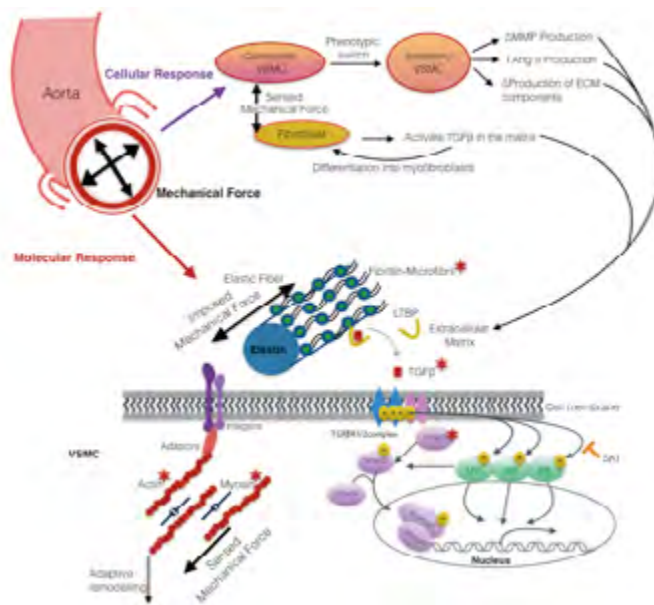


FIGURE 2 certains facteurs mécaniques, tels que l'hypertension (représentée par les flèches noires dans l'aorte) vont entraîner des modifications tant cellulaires (en haut de la figure) que moléculaires (en bas de la figure). VSMC : Vascular Smooth Muscle Cell ; ECM : Extracellular Matrix ; MMP : Matrix Metalloproteinase ; TGFβ : Transforming Growth Factor β. Les facteurs dans lesquels une anomalie génétique peut jouer un rôle important sont indiqués par une étoile rouge.

Il est donc important de connaître l'anomalie génétique sous-jacente, non seulement pour adapter la prise en charge et le traitement à chaque patient individuel, mais aussi pour pouvoir dépister et traiter les parents du patient en temps opportun et permettre une planification familiale^(4,5). Les techniques actuelles de « Next Generation Sequencing » permettent aujourd'hui d'analyser plusieurs gènes à la fois, ce qui représente un grand avantage dans ce contexte^(6,7).





Dissection aortique

Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, la dissection aortique doit être considérée comme le stade final d'une pathologie chronique présente depuis un certain temps. Dans la dissection aortique, la tunique moyenne se déchire au niveau d'un lieu de moindre résistance, formant une brèche par laquelle le sang sous haute pression pénètre à l'intérieur de la média et la coupe en deux, entraînant la formation de ce qu'on appelle une « vraie » et une « fausse » lumière. En fonction de l'emplacement de la déchirure et de son étendue, on distingue plusieurs types de dissections (voir figure 3).

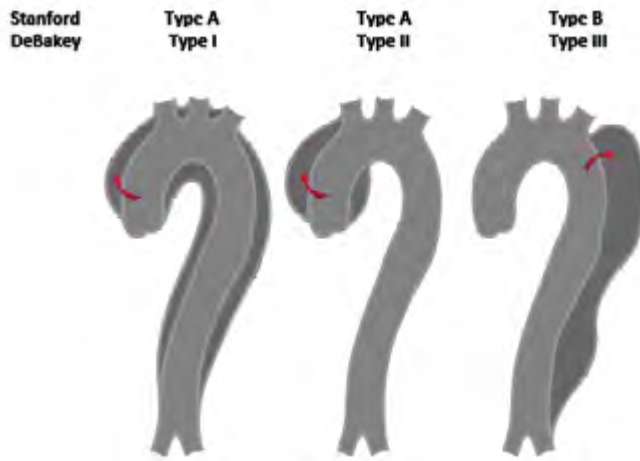


FIGURE 3 :

Classification de la dissection aortique selon Stanford et DeBakey. La classification de Stanford ne tient compte que de la porte d'entrée (aorte ascendante pour le type A, après l'artère sous-clavière gauche pour le type B). La classification de DeBakey prend également en compte l'étendue de la dissection (localisée dans l'aorte ascendante pour le type II, s'étendant de l'aorte ascendante à l'aorte abdominale pour le type I).

L'essentiel réside ici dans la différence de prise en charge entre une dissection de type A selon Stanford (urgence chirurgicale) et une dissection de type B selon Stanford (approche conservatrice, en principe).

Dans le cas d'une dissection aiguë de l'aorte, 20 % des patients présentent une pathologie associée, selon la localisation et l'évolution de la dissection : insuffisance aortique aiguë, tamponnade péricardique, infarctus du myocarde dû à une dissection coronaire, déficit neurologique (cérébral et/ou spinal), ischémie de l'intestin ou insuffisance rénale aiguë. La plupart des patients victimes d'une dissection de type A se présenteront avec une douleur thoracique aiguë ; il est toujours essentiel d'envisager une dissection de l'aorte, car sa prise en charge est fondamentalement différente de celle d'un syndrome coronarien aigu, par exemple. Le diagnostic est confirmé par imagerie, la TDM constituant la technique la plus performante. Une échocardiographie transthoracique se révèle utile pour exclure une tamponnade et évaluer la fonction de la valve aortique.

Traitement des pathologies aortiques

Dans le cas d'un anévrisme athéroscléreux de l'aorte, les traditionnels facteurs de risque cardiaque doivent naturellement être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur. Le sevrage tabagique et l'instauration d'un traitement agressif de l'hypertension sont les principales mesures indispensables, ainsi que le contrôle du profil lipidique.

Une pathologie inflammatoire à médiation immunitaire se traite par corticoïdes, si nécessaire en association à d'autres immunosuppresseurs. Les étiologies infectieuses doivent, quant à elles, être traitées par les bons antibiotiques.

Le traitement d'une pathologie aortique génétique cible l'inhibition de l'élargissement du diamètre de l'aorte. Les premières expériences avec la β -lyse à cet effet datent des années 1970^[8]. Dans une première importante étude médicamenteuse avec le propranolol, publiée en 1994, une inhibition nette de la dilatation était visible dans le groupe traité par rapport au groupe témoin^[9]. Malheureusement, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour étudier des critères d'évaluation incontestables. Depuis lors, les bêtabloquants sont considérés





comme le traitement de référence pour ces patients. Et leur instauration à un stade précoce produirait un effet plus favorable⁽¹⁰⁾. Une dilatation de l'aorte étant toujours possible sous traitement par bêtabloquants et les bêtabloquants n'étant pas toujours bien tolérés par les jeunes patients, les recherches se sont poursuivies en vue de trouver des traitements alternatifs.

Parmi ceux-ci, une perspective prometteuse s'est ouverte suite à la découverte de l'importance de la voie du TGF β dans la physiopathologie de la formation de l'aorte. En néphrologie, on savait déjà que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, et notamment le losartan, avaient un effet antagonisant. Les études préliminaires réalisées sur des souris atteintes du syndrome de Marfan ont donné des résultats très encourageants, non seulement pour ce qui concerne l'inhibition de la dilatation de l'aorte, mais aussi au niveau de la correction des anomalies histologiques pariétales⁽¹¹⁾. Diverses études s'en sont suivies chez l'homme, mais elles n'ont hélas pas répondu aux attentes⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Si le diamètre aortique continue de s'étendre, une chirurgie prophylactique devient nécessaire en vue de remplacer la partie dilatée de l'aorte par une prothèse. Dans l'aorte ascendante, cette intervention nécessite impérativement une chirurgie à cœur ouvert, lors de laquelle il sera tenté de préserver la valve aortique native au moyen de la technique de David (remplacement de la racine aortique avec préservation valvulaire). Dans certains cas, lorsque la valve est trop calcifiée ou endommagée, elle doit quand même être remplacée (intervention de Bentall avec implantation d'une prothèse mécanique ou biologique). La limite interventionnelle est traditionnellement fixée à 55 mm pour les formes non génétiques et à 50 mm pour les formes génétiques classiques telles qu'un syndrome de Marfan^(1,16). Lorsque plusieurs facteurs de risque sont cumulés, p. ex. dilatation rapide de l'aorte, insuffisance aortique, antécédent familial de dissection à diamètre plus faible ou désir de grossesse, cette limite est abaissée à 45 mm. Certaines indications justifient aussi la chirurgie dans certaines formes génétiques lorsque le diamètre aortique n'atteint pas la limite préconisée ; nous pensons p. ex. aux mutations de gènes impliqués dans la voie du TGF β .

Le traitement aigu d'une dissection aortique consiste en un contrôle tensionnel agressif et une analgésie. Les patients victimes d'une dissection de type A doivent subir une intervention chirurgicale urgente. La mortalité associée à la dissection aortique de type A est élevée : jusqu'à 50 % des patients n'arrivent pas à l'hôpital en vie et, parmi ceux qui y arrivent, la moitié ne survivra pas. De leur côté, les patients victimes d'une dissection de type B sont en principe mis sous traitement médicamenteux, compte tenu du risque élevé de paraplégie associé à la chirurgie urgente. Les bêtabloquants constituent le traitement de première intention (avec utilisation initiale de produits IV à action rapide). Si l'effet est insuffisant, on y associera des dérivés nitrés, des inhibiteurs calciques ou du nitroprussiate de sodium. Le traitement vise à abaisser la tension systolique sous la barre des 120 mmHg. Le traitement IV initial laissera progressivement place à un traitement per os. La chirurgie peut être indiquée dans la dissection de type B en cas d'atteintes organiques établies.

Conclusion

Les pathologies de l'aorte regroupent un large spectre de présentations tant aiguës que chroniques. Bien que les traditionnels facteurs de risque cardiovasculaire jouent assurément un rôle important dans ces maladies et nécessitent dès lors une prise en charge adéquate, les études réalisées ces dernières années ont enrichi nos connaissances en matière de mécanismes de génétique moléculaire. Une meilleure connaissance de la physiopathologie sous-jacente, et notamment du processus de mécanobiologie, ouvre de nouvelles perspectives en vue de traitements plus ciblés. Nos connaissances en génétique jouent un rôle important dans leur mise au point et déboucheront, à terme, sur une prise en charge personnalisée.





Affection	Gène(s)	Principales manifestations cardiovasculaires	Signes cliniques additionnels
HTAD syndromiques			
Syndrome de Marfan	FBN1, TGFBR1&2, SMAD3, TGFB2	Anévrisme du sinus de Valsalva, dissection de l'aorte, prolapsus mitral, dysfonction ventriculaire	Luxation du cristallin, caractéristiques squelettiques (arachnodactylie, déformation du thorax, scoliose, pieds plats, dolichosténomélie, dolichocéphalie), ectasie durale, vergetures
Syndrome de Loeys-Dietz	TGFBR1&2, SMAD3, TGFB2, TGFB3	Anévrisme du sinus de Valsalva, dissection de l'aorte, anévrismes artériels et dissections artérielles, tortuosité artérielle, persistance du canal artériel, communication interauriculaire, bicuspidie aortique	Luette bifide/fente palatine, hypertélorisme, déformations du thorax, scoliose, pied bot
Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	COL3A1	Rupture et dissection artérielle sans dilatation/anévrisme primaire	Rupture digestive, peau fine et translucide, cicatrices dystrophiques, caractéristiques faciales (visage de madone, lèvres fines, yeux enfoncés), pied bot, rupture utérine
Syndrome multisystémique de dysfonctionnement des muscles lisses	ACTA2	Anévrisme de l'aorte ascendante, dissection de l'aorte, persistance du canal artériel, coarctation de l'aorte, fistule aortopulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire	Mydriase congénitale, malrotation intestinale, maladie de Moya-Moya, leucomalacie périventriculaire
HTAD non syndromiques			
	ACTA2 (10-21%), TGFBR1/2 (3-5%) FBN1 (3%), MYLK, SMAD3 (2%), TGFB2, NOTCH1, MYH11, PRKG1, MAT2A, MFAP5	Anévrismes et dissections de l'aorte thoracique	Absence de caractéristiques syndromiques

TABLEAU 1 : vue d'ensemble des entités génétiques syndromiques et non syndromiques de HTAD (Heritable Thoracic Aortic Disease) et de leurs principales manifestations cardiovasculaires et cliniques.

Bibliographie

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 35, European Heart Journal. 2014. pp. 2873–926.
2. Humphrey JD, Milewicz DM, Tellides G, Schwartz MA. Cell biology. Dysfunctional mechanosensing in aneurysms. Science. 2014 May 2;344(6183):477–9.





3. Humphrey JD, Schwartz MA, Tellides G, Milewicz DM. Role of Mechanotransduction in Vascular Biology: Focus on Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circulation Research*. 2015 Apr 10;116(8):1448–61.
4. Milewicz DM, Regalado ES. Use of genetics for personalized management of heritable thoracic aortic disease: How do we get there? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014 Aug 5.
5. De Backer J, Renard M, Campens L, François K, Callewaert B, Coucke P, et al. Genes in Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections - Do they Matter?: Translation and Integration of Research and Modern Genetic Techniques into Daily Clinical Practice. *Aorta (Stamford)*. 2013 Jul;1(2):135–45.
6. Campens L, Callewaert B, Muiño Mosquera L, Renard M, Symoens S, de Paepe A, et al. Gene panel sequencing in heritable thoracic aortic disorders and related entities - results of comprehensive testing in a cohort of 264 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):9.
7. Wooderchak-Donahue W, VanSant-Webb C, Tvrdik T, Plant P, Lewis T, Stocks J, et al. Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan-like syndromes featuring aortopathy. *Am J Med Genet A*. 2015 May 5.
8. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J*. 1971 Sep;129(3):123–9.
9. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994 May 12;330(19):1335–41.
10. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff J-M, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *AJC*. 2007 Feb 1;99(3):406–9.
11. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006 Apr 7;312(5770):117–21.
12. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Nov 27;371(22):2061–71.
13. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Heart Journal*. 2015 Aug 21;36(32):2160–6.
14. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutiérrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European Heart Journal*. 2015 Oct 29.
15. Muiño-Mosquera L, de Nobele S, Devos D, Campens L, de Paepe A, De Backer J. Efficacy of losartan as add-on therapy to prevent aortic growth and ventricular dysfunction in patients with Marfan syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *Acta Cardiol*. 2017 Jun 28;366(3):256–63.
16. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Vol. 121, *Circulation*. 2010. pp. e266–369.



COEUR & ARTERES
Journal de la Ligue
Cardiologique Belge

Président:
Prof. Alain De Wever

Directeur Général:
Dr Freddy Van de Casseye

Administrateur Délégué:
Dr Luc Missault

Comité scientifique:
Dr. Luc Missault (AZ Sint-Jan Brugge), Président
Dr M. de Pauw / Prof. E. Rietzschel (UGent)
Prof. L. Piérard (ULg)
Prof. J.L. Vandenbossche (ULB)
Dr T. Vanassche (KUL)
Prof. D. Schoors (VUB)
Dr G. Van Camp (OLV Aalst)
Prof. P. Chenu (UCL)
Dr Patrick Lovens / Dr J. Vanderstraeten (SSMG)
Dr. Jos De Smedt (Domus Medical)

Comité de rédaction:
Dr Jean-Claude Lemaire
Dr Luc Missault
Prof. Em. Christian Brohet
Prof. Em. Pierre Block
Prof. Em. Denis Clément
Dr Freddy Van de Casseye
Cécile Gasparri

Editeur responsable:
Dr Freddy Van de Casseye
Rue des Champs Elysées, 63
1050 Bruxelles

Abonnement Annuel : 15€
BE25 001-2637824-82

Dons [déductibles fiscalement à partir de 40€]
BE77 001-0249547-42

Dit tijdschrift verschijnt
eveneens in het Nederlands
[«Hart & Slagaders»]

La Ligue Cardiologique Belge
n'engage aucune responsabilité
quant aux publicités.

**LIGUE CARDIOLOGIQUE
BELGE**

Rue des Champs Elysées, 63
1050 Bruxelles

Tél. : 02/649 85 37
Fax : 02/649 28 28

info@liguecardiologica.be

www.liguecardiologique.be

Tous droits de
reproduction réservés