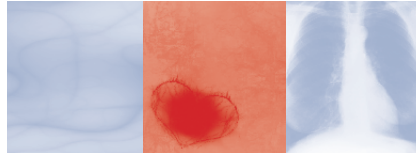


VCP

VAISSEAUX · CŒUR · POUMONS



20 décembre 2020 -20 janvier 2021

Mensuel

Bureau de dépôt - Charleroi X
P301158

Vol 25 | N°7 | 2020

www.vcp-bhl.be

L'infarctus du myocarde est-il une maladie environnementale?

Jean-François Argacha (UZ Brussel, VUB)

Une dysfonction vasculaire bien présente chez les personnes avec un diabète de type 1 pourtant indemnes de complications

Élodie Lespagnol (Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale)

La combinaison de l'immunothérapie et de la radiothérapie pour le cancer du poumon non à petites cellules: une stratégie prometteuse

Mathieu Spaas, Yolande Lievens (UZ Gent, Universiteit Gent)

Retrouvez VCP
sur internet



Eliquis[®]
apixaban

200065 • Janvier 2020





La seule trithérapie fixe en formulation extrafine¹⁻⁴

pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par¹ :

- ICS/LABA
- LABA/LAMA
- Triple thérapie libre*

2 inhalations ☀ et 2 inhalations 🌙 pour le traitement des symptômes diurnes et nocturnes¹

LABA = bêta-2-agoniste de longue durée d'action
LAMA = antagoniste muscarinique de longue durée d'action
ICS = corticostéroïde inhalé

Maintenant remboursé en catégorie B : une simple prescription, sans demande de remboursement³

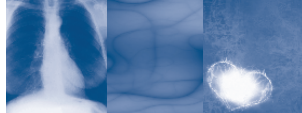


dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

Aussi disponible en tri-pack. Traitez vos patients pendant 3 mois pour € 12,10.³

* Triple thérapie libre = ICS/LABA + LAMA. Voir aussi SmPC Trimbow - section 5.1: Etude TRINITY

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et les exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Adultes : La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. **Populations particulières :** Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). **Insuffisance rénale :** Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trimbow ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). **Insuffisance hépatique :** En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). **Population pédiatrique :** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Mode d'administration :** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaloir ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP complet). L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Trimbow ont été la candidose buccale (survenue chez 0,8 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 %), déjà décrite avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 %), effet connu des anticholinergiques. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Le programme de développement clinique de Trimbow a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée, sévère ou très sévère. Au total, 3 346 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol dihydraté / glycopyrronium 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infestations et infestations :** Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale¹, infection des voies urinaires¹, rhinopharyngite¹. Peu fréquent : Grippe¹, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne¹, sinusite¹, rhinite¹, gastroentérite¹, candidose vulvovaginale¹. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Peu fréquent : Granulopénie¹. Très rare : Thrombopénie¹. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Dermatite allergique¹. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare : Inhibition des fonctions surrénaliennes¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Impatiences¹. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice¹, troubles du sommeil¹, anxiété¹, syndrome dépressif¹, agression¹, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)¹. Rare : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie¹, hypoesthésie¹. Rare : Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée : Vision floue¹ (voir également rubrique 4.4 du RCP complet). Très rare : Glaucome¹, cataracte¹. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache¹. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie¹, palpitations. Rare : Angor (stable et instable), extrasystoles ventriculaires¹, tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hyperhémie¹, bouffée vasomotrice¹, hypertension artérielle. Rare : Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Dysphonie. Peu fréquent : Toux, toux productive¹, irritation de la gorge, épistaxis¹. Rare : Bronchospasme paradoxal¹, douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare : Dyspnée¹. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent : Diarrhée¹, bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, sensation de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare : Angioedème¹. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses¹, douleur musculosquelettique du thorax¹. Très rare : Retard de croissance¹. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Dysurie¹, rétention urinaire, néphrite¹. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue¹. Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques¹. **Investigations :** Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée¹, numération plaquettaire augmentée¹, acides gras libres augmentés¹, insuline sanguine augmentée¹, acidocétose¹, diminution de la cortisolémie¹. Rare : Augmentation de la pression artérielle¹, diminution de la pression artérielle¹. Très rare : Diminution de la densité osseuse¹. ¹ Effets indésirables signalés dans le RCP ou au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : **dipropionate de béclométasone :** pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. **formotérol :** hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **glycopyrronium :** glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be. E-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 23 janvier 2019.

10x par an
(éditions spéciales incluses)Vaisseaux,
Coeur, Poumons
est une publication
réservée aux Cardiologues,
Pneumologues, Internistes,
Intensivistes et Chirurgiens
cardiovasculairesTirage
4.300 exemplairesRédacteur en chef
Dr Jean-Yves HindletRédaction
Dr Philippe Maudlet
Pierre Dewaele
Dr Dominique-Jean Bouilliez
Dr Alex Van NieuwenhoveLay-out
Sandrine VirléAssistante de rédaction
Oriane du QuesnePublicité
Catherine Motte
c.motte@rmnet.beEditeur Responsable
Dr Vincent LeclercqAbonnement annuel
(Belgique)
abonnement@rmnet.be
€120Tous droits réservés,
y compris la traduction,
même partiellement.
Paraît également en
néerlandais.Copyright
Reflexion Medical Network
Avenue des Fougères 6
1950 Kraainem
tél 02/785.07.20

Covid-19, quand est-on le plus contagieux?

Imaginons un patient se réveillant avec des douleurs musculaires et de la fatigue. Il n'a pas d'autres symptômes, tels que fièvre, toux ou essoufflement, mais n'est pas sûr de ce qu'il doit faire: aller travailler, se faire tester au plus vite ou rester à la maison? Bien sûr, il pourrait s'agir d'une grippe ou d'un rhume, mais que faire si c'est le Covid-19 (1)?

Pour comprendre à quel moment les personnes atteintes de Covid-19 sont le plus susceptibles d'être contagieuses, une équipe écossaise a mené une revue systématique/méta-analyse (2).

Trois éléments ont été étudiés: la charge virale (évolution de la quantité de virus dans l'organisme au cours de l'infection), l'excrétion virale (la durée pendant laquelle une personne excrète du matériel génétique viral, ce qui ne signifie pas nécessairement qu'elle est infectieuse) et l'isolement du virus vivant (un meilleur indicateur de l'infectiosité d'une personne, car le virus vivant est isolé et testé pour voir s'il peut se répliquer en laboratoire).

Les chercheurs ont constaté que la charge virale atteignait son pic dans la gorge et le nez (principales sources de transmission) très tôt dans la maladie, en particulier du premier au 5^e jour des symptômes, même chez les personnes présentant des symptômes légers.

Ils ont également observé que du matériel génétique viral peut encore être détecté dans les prélèvements de gorge ou de selles pendant plusieurs semaines, mais aucun virus vivant n'a été trouvé dans un échantillon prélevé au-delà de 9 jours de symptômes. Bien que certaines personnes, en particulier celles qui souffrent d'une maladie grave ou d'une dépression immunitaire (chimiothérapie...), puissent présenter une excrétion virale plus longue, **les résultats suggèrent que les personnes infectées par le SARS-CoV-2 sont plus susceptibles d'être très infectieuses quelques jours avant le début des symptômes et les cinq jours suivants.**

Différentes études de recherche des contacts et de modélisation, de même qu'un travail très récent (3), confirment que la transmission est la plus élevée dans les 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes.

En comparaison, la charge virale du SARS atteint son maximum entre 10 et 14 jours et celle du MERS entre 7 et 10 jours après le début des symptômes (2 autres maladies à coronavirus). Cela explique pourquoi la transmission de ces virus a été efficacement réduite en identifiant et en isolant au plus vite les personnes symptomatiques et pourquoi la propagation du SARS-CoV-2 est si difficile à contenir.

Au moment où la plupart des personnes obtiennent leur résultat de test, il se peut qu'elles aient déjà dépassé la période de plus forte contagiosité. **Ce pic précoce de la charge virale suggère que pour prévenir la transmission ultérieure, une personne atteinte de Covid-19 doit s'isoler dès l'apparition des symptômes, sans attendre les résultats des tests.**

Notre patient s'est immédiatement isolé et a appelé toutes les personnes avec lesquelles il avait été en contact au cours des jours précédents. Le lendemain, il s'est réveillé avec une légère fièvre et s'est fait tester. Les résultats ont été disponibles au 5^e jour de ses symptômes. Il a été testé positif au Covid.

Heureusement, notre patient a réussi à s'isoler tout au long de sa période la plus infectieuse et ses contacts se sont immédiatement mis en quarantaine.

Notre patient a eu la chance de pouvoir travailler chez lui et de continuer à être payé. Mais selon une enquête britannique (4), seule 1 personne sur 5 a la possibilité de s'isoler. Les principaux obstacles sont le fait d'avoir un enfant à charge à la maison, d'avoir un faible revenu, de connaître des difficultés financières plus importantes pendant la pandémie et d'être un travailleur clé, comme une infirmière ou un enseignant...

Jean-Yves Hindlet

Références

1. Cevik M. theconversation.com
2. Cevik M. The Lancet Microbe 19 Nov 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
3. Sun K, et al. Science 24 Nov 2020 DOI: 10.1126/science.abe2424
4. Smith LE, et al. MedRxiv 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.09.15.20191957>



Pierre-Yves Derkenne,
Graphic designer



Véronique Van Sint Jan, Coordination



Isabelle André, Graphic designer



Julie Gueulette, Coordination manager



Toute l'équipe vous envoie...



Stéphanie Herion, Coordination



Oriane du Quesne, Coordination



Tiny Werelds, Receptionist



Anne Leurquin,
Finance & Human resources



Valérie van der Veen, Project manager



Raquel Lacroix, Coordination



Dr Vincent Leclercq, CEO



Dr Alex Van Nieuwenhove, Editor



Pascal Selleslagh, Editor



Nathalie Appeltans, Backoffice



Sandrine Virée, Graphic designer



Dr Jean-Yves Hindlet, Editor



Dr Philippe Maucelet, Editor



Philippe Marchal, Editorial director



Valérie Wets, Account manager



Françoise Ramakers, Backoffice



Denis Thiry, Graphic designer



Leslie Selvais, Backoffice manager



Dr Dominique-Jean Bouilliez,
Medical director



France Neven, Account manager

... des tonnes de **mercis**



Catherine Motte, Account manager



Isabelle Gobert, Project manager



Philippe Verschooten, IT manager



Laurent Ingels, Audiovisual director



Pierre Dewaele, Editor



Nathalie Philippart, Project manager



Elien Devillé, Coordination



Aila Garcia Paz, Coordination



Nathalie Mattens, Account manager



**Vous, professionnels de la santé
avez tout donné, tout sacrifié,
sans jamais compter, sans jamais renoncer.**

Pour que



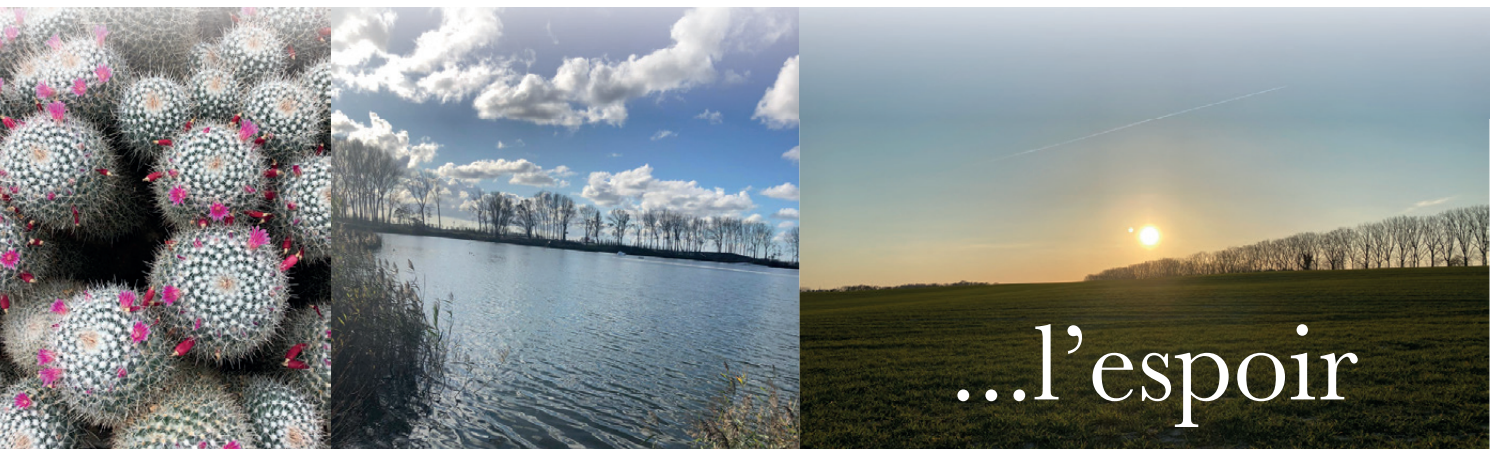
...la sérénité



...la paix



trionphent la vie...



...l'espoir



CORUNO 28 comprimés 16 mg	27,16 € Bf a priori*
CORUNO 42 comprimés 16 mg	34,39 € Bf a priori*

DENOMINATION DU MEDICAMENT. CORUNO 16 mg comprimés à libération prolongée.
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. La substance active est la molsidomine. Elle est présente à raison de 16 mg par comprimé de Coruno. Coruno contient du lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimés à libération prolongée. Comprimés ronds, biconvexes, constitués de trois couches: une couche active de couleur blanche entre deux couches inactives de couleur jaune pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Traitement prophylactique et traitement au long cours de l'angine de poitrine. NB: Les comprimés de Coruno ne sont pas adaptés au traitement de la crise d'angor. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Adultes: La posologie est de 1 comprimé par jour, à prendre le matin au petit déjeuner. Patients âgés ou souffrant d'insuffisance rénale:

La pharmacocinétique de la molécule n'est pratiquement pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, ni chez le patient âgé. Une adaptation de la posologie n'est donc généralement pas nécessaire chez ces patients. Patients souffrant d'insuffisance hépatique: En cas d'insuffisance hépatique, la posologie sera adaptée avec précaution; elle pourra être plus faible que chez un sujet présentant une fonction hépatique normale. Mode d'administration: Avaler les comprimés avec un peu d'eau, sans les croquer ni les sucer, le matin au petit déjeuner. Les comprimés ne peuvent pas être coupés. **CONTRE-INDICATIONS.** L'administration de Coruno est contre-indiquée en cas de: hypersensibilité à la molsidomine ou à l'un des excipients de Coruno; insuffisance circulatoire aiguë (par ex. choc cardiogénique); hypotension grave; infarctus myocardique aigu associé à une pression de remplissage abaissée; insuffisance ventriculaire gauche associée à une pression de remplissage abaissée; grossesse et allaitement; ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares). L'administration concomitante d'un dérivé nitré ou d'un donneur de monoxyde d'azote et de médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (sildénafil, vardénafil, tadalafil) est

contre-indiquée en raison d'un risque d'hypotension grave secondaire à la potentialisation des effets pharmacologiques du dérivé nitré ou du donneur de NO. **EFFETS INDESIRABLES.** Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, qui surviennent en début de traitement. Elles s'atténuent ou disparaissent le plus souvent au cours du traitement. Exceptionnellement, d'autres effets indésirables peuvent également survenir. Ils sont classés dans le tableau ci-dessous par fréquence selon la convention suivante: fréquents

($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rares ($< 1/10.000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique: thrombocytopénie (fréquence indéterminée). **Affections du système immunitaire:** choc anaphylactique (très rares). **Affections du système nerveux:** céphalée (fréquents), sensation vertigineuse (peu fréquents).

Affections vasculaires: hypotension, hypotension orthostatique (fréquents); hypotension symptomatique sévère (p.ex. avec collapsus circulatoire et choc) (fréquence indéterminée). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** bronchospasme (rares). **Affections gastro-intestinales:** nausées, troubles gastro-intestinaux (peu fréquents). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** réaction allergique cutanée (peu fréquents). Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** THERABEL PHARMA S.A., Rue E. Van Ophem 108, 1180 Bruxelles, Belgique. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** BE239224. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** 01/2015. Sur prescription médicale.



- **Coruno[®], donneur direct de NO²**
- **Efficacité**
 - Action rapide ($< 24h$) et maintenue (pas de tachyphylaxie)^{3,4}
 - \nearrow capacité à l'effort³
 - \nearrow qualité de vie³
- **Bonne tolérance³**



importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** THERABEL PHARMA S.A., Rue E. Van Ophem 108, 1180 Bruxelles, Belgique. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** BE239224. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** 01/2015. Sur prescription médicale.

Rappel des conditions de remboursement*		
Patient déjà traité avec Coruno [®] ayant bénéficié d'un remboursement avant le 01/08/2017	= Remboursement Bf (Renouvellement = 1/an)	1,51€/ semaine
Patient jamais traité avec Coruno [®]	= Pas de remboursement	5,73€/ semaine

CORUNO.

Traitement symptomatique de l'angor stable²

Références

1. Data on file. 2. SmPC Coruno. www.bcfi.be (last accessed 01 01 2018) 3. International Journal of Cardiology 98 (2005):79-8 4. Atherosclerosis 180 (2005):399-405



S O M M A I R E

Vaisseaux Coeur Poumons

Mensuel - 10x par an
(Editions spéciales incluses)

Vaisseaux, Coeur, Poumons
est une publication
réservée aux Cardiologues,
Pneumologues, Internistes,
Intensivistes et Chirurgiens
cardiovasculaires

RÉDACTEUR INVITÉ
F Heller

COMITE DE REDACTION

L Bossaert,
E Coche,
F Colardyn,
P Damas,
W De Backer,
JP Degaute,
L Delaunois,
M Demedts,
A de Meester,
P Dendale,
M De Pauw,
W Desmet,
D Duprez,
O Gurné,
C Hermans,
S Janssens,
R Sergysels,
J Staessen,
E Stevens,
R Tavernier,
F Van den Branden,
JL Vanoverschelde,
JL Vincent,
W Vincken.

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable du contenu des articles signés, qui engagent la responsabilité de leurs auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques recommandées.



ÉDITORIAL

- 3 Covid-19, quand est-on le plus contagieux?**
Jean-Yves Hindlet

CARDIOLOGIE

- 12 L'infarctus du myocarde est-il une maladie environnementale?**
Jean-François Argacha (UZ Brussel, VUB)
- 22 Facteurs déterminants des niveaux de protéine ECA2 circulante dans la population générale**
Tatiana Kuznetsova (KU Leuven)

MÉTABOLISME

- 26 Une dysfonction vasculaire bien présente chez les personnes avec un diabète de type 1 pourtant indemnes de complications**
Élodie Lespagnol (Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale)
- 32 Aliments ultra-transformés et santé: que dit la littérature scientifique?**
Stefanie Vandevijvere (Sciensano, Service Mode et vie et maladies chroniques, Bruxelles)

FEUILLETON ÉPIDÉMIO-STATISTIQUE

- 36 Le questionnaire, partie 2: Comment le développer?**
Charlotte Beaudart, Médéa Locquet, Olivier Bruyère (CHU Sart Tilman, ULg)

PNEUMOLOGIE

- 39 Les biomarqueurs dans la fibrose pulmonaire progressive: «une nouvelle entité clinique»**
Julien Guiot (CHU de Liège, ULg)
- 44 La combinaison de l'immunothérapie et de la radiothérapie pour le cancer du poumon non à petites cellules: une stratégie prometteuse**
Mathieu Spaas, Yolande Lievens (UZ Gent; Universiteit Gent)

NOUVEAU
Trinomia® avec **40mg**
d'atorvastatine

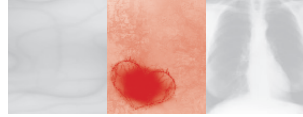


Cible 3 facteurs de risque CV en 1 prise¹



L'association d'acide acétylsalicylique, d'atorvastatine et de ramipril dans Trinomia® s'appuie sur une approche thérapeutique soutenue scientifiquement qui vise à réduire le risque de morbidité cardiovasculaire et de mortalité grâce au contrôle adéquat de la pression sanguine, du cholestérol et de l'agrégation plaquettaire²⁻³

1. SmPC Trinomia®
2. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L. et al.,... Eur Heart J.2016;37: 2315-2381.
3. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Lancet 2017; 389: 1066-74.



L'infarctus du myocarde est-il une maladie environnementale?

Jean-François Argacha
Cardiologie, UZ Brussel, VUB

L'objectif de cet article est d'aborder les facteurs environnementaux pouvant influencer la survenue de la maladie coronaire, autant d'un point de vue épidémiologique que physiopathologique. En effet, une multitude de facteurs environnementaux agissent dans l'ombre des facteurs de risque traditionnels (Figure 1). La pollution particulaire est sans aucun doute le facteur environnemental influençant le plus le processus d'artériosclérose coronaire. La détérioration de la qualité de l'air augmente à la fois les risques à long et court terme de développer un infarctus du myocarde. Les vagues de froid augmentent elles aussi l'incidence des syndromes coronariens, mais les conséquences des épisodes caniculaires et du réchauffement climatique global sont encore difficiles à estimer. Vis-à-vis de la pollution sonore, l'exposition au bruit issu du trafic routier et du trafic aérien a montré des effets péjoratifs sur la maladie coronarienne. Les effets de l'exposition aux polluants chimiques d'origine alimentaire, tels que le bisphénol A et les dioxines, ne sont également pas à négliger. Enfin, une exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants semble s'associer à une surmortalité cardiovasculaire au travers d'une artériosclérose prématurée. Pris isolément, chacune des études présentées dans cet article illustre qu'il est grand temps de considérer la maladie coronaire sous un prisme environnemental. Cependant, seule une approche «exposomique», visant à intégrer les effets cumulés de différents facteurs environnementaux, sera à même de prédire le risque cardiovasculaire environnemental propre à un patient.

Pollution de l'air

Définition

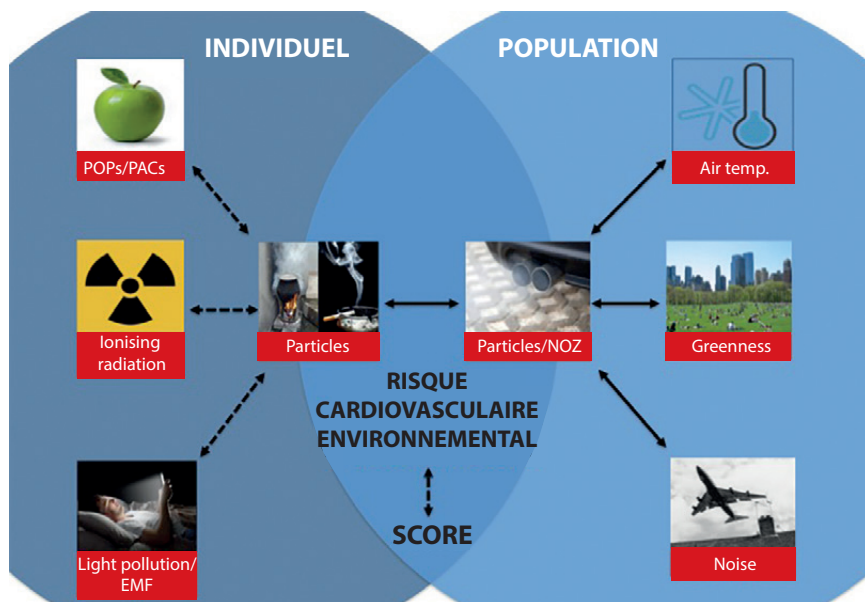
La pollution de l'air est composée de matières gazeuses et de matières particulaires. Les principaux gaz sont les oxydes d'azote (NOx) incluant le dioxyde d'azote (NO₂) et le monoxyde d'azote (NO), le monoxyde de carbone, le dioxyde de soufre, l'ozone ainsi que les composés organiques volatiles et semi-volatiles. Le trafic routier est la principale source de NOx, et le NO₂ est issu majoritairement des motorisations diesel. Les particules sont le plus souvent classées suivant leur taille. On distingue



Jean-François Argacha

les particules dites «grossières» appelées PM 10 (diamètre < 10µm), les particules fines PM 2,5 (diamètre < 2,5µm), et les particules ultrafines, également appelées nanoparticules (diamètre < 0,1µm). Au-delà de leur taille, les particules fines diffèrent surtout de manière qualitative, en fonction qu'elles soient d'origine minérale ou issues de processus de combustion. Ainsi, les particules issues du trafic routier ont un noyau formé d'atomes de carbone pur qui sont coiffés à leur surface par de nombreuses molécules toxiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux dits

Figure 1:
Vue d'ensemble du risque cardiovasculaire environnemental.



Les flèches pleines indiquent des interactions déjà étudiées alors que les flèches en pointillées indiquent une absence de données scientifiques sur l'effet cumulé de ces expositions.

POPs: Polycyclic organic pollutants, PAC: plastic associated chemical.

de «transition» du fait de leur capacité à initier des réactions oxydatives) (1). Dans les métropoles, le trafic routier peut représenter 30 à 40% des émissions de particules et plus de 60% des émissions de dioxyde d'azote (2). De plus, 90% des particules émises par le trafic routier sont dans la gamme des particules fines et ultrafines exerçant une toxicité particulière pour le système cardiovasculaire du fait que, plus les particules sont fines, plus leur surface utile de transport de molécules toxiques est importante.

Données épidémiologiques

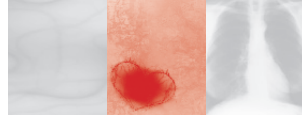
Le dernier rapport de l'Agence Européenne de l'Environnement estime que la pollution de l'air est responsable de 400.000 morts prématurés par an dans l'EU-28, dont 112.000 par cardiopathie ischémique (3). Ces effets coronariens de la pollution de l'air présentent un double visage avec des effets à long termes, et

des effets à court terme. Ainsi, il est fondamental de percevoir la pollution de l'air en tant que facteur de risque agissant sur le long terme, mais également en tant qu'évènement déclencheur de syndromes coronariens.

Sur le long terme, une méta-analyse de 2013 a démontré une augmentation moyenne de 13% de la mortalité cardiovasculaire pour chaque augmentation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentration annuelle en $\text{PM}_{2,5}$ enregistrée à l'adresse de domicile (4). La pollution particulaire n'est pas la seule incriminée, puisqu'il a été observé une augmentation similaire de mortalité cardiovasculaire associée au NO_2 (5). La mortalité par cardiopathie ischémique est la plus impactée (6). De nombreuses études ont mis à l'avant-plan une association entre l'exposition à la pollution de l'air et la survenue à long terme d'infarctus myocardique. Une vaste

étude prospective européenne a récemment démontré une augmentation de 12 et 13% du risque d'infarctus pour chaque augmentation annuelle de respectivement 10 et $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$ (7). Cette étude a par ailleurs démontré que cette augmentation du risque était présente même pour des concentrations en polluant en dessous des normes européennes. De nombreuses études ont également établi qu'une exposition sur plusieurs années à la pollution de l'air augmente le risque d'athérosclérose, et notamment le risque de calcification coronarienne (8). Les polluants du trafic routier sont les principaux incriminés dans le développement de l'artériosclérose. En effet, le risque d'avoir un score coronaire calcique élevé était augmenté de 63% et 34% chez les personnes habitant respectivement à moins de 50m, et entre 50 et 100 mètres d'un axe routier majeur comparativement à celles habitant à plus de 200m (9).

Sur le court terme, les pics de pollution sont également associés à une augmentation du risque d'infarctus myocardique (10). Une méta-analyse passant en revue les différents facteurs pouvant être à l'origine du déclenchement d'un processus d'infarctus myocardique, a démontré que l'exposition à la pollution de l'air et au trafic routier sont, à l'échelle de la population, les principaux facteurs déclenchant d'infarctus du myocarde (11). Concernant plus spécifiquement l'augmentation du risque d'infarctus STEMI, une étude menée en Belgique a prouvé que chaque augmentation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ en $\text{PM}_{2,5}$ était associée, dans les 24h suivantes, à une augmentation du risque de 2,8% de survenue d'un infarctus myocardique. De manière encore plus marquée qu'avec la pollution particulaire, une augmentation en NO_2 de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ était quant à elle associée à une augmentation du risque de STEMI de 5,1% (12). Les mêmes investigateurs ont



CARDIOLOGIE

également observé une diminution de 26% des admissions pour infarctus STEMI en Belgique durant la période de confinement liée à la pandémie du Covid-19 (13). Cependant, même si la qualité de l'air observée durant cette période de moindre trafic routier a vu une chute de 32% des concentrations de NO₂, celles-ci n'étaient pas suffisantes pour expliquer à elles seules l'ampleur de la diminution des admissions pour infarctus STEMI.

Données physiopathologiques

De nombreuses études ont été réalisées chez l'homme et chez l'animal pour comprendre les mécanismes physiopathologiques des effets de la pollution de l'air (Figure 2). L'exposition aux polluants de l'air engendre principalement une **activation du système nerveux sympathique** et une **cascade oxydativo-inflammatoire** dans la paroi vasculaire. Le stress oxydatif généré par la pollution est principalement attribuable aux composés véhiculés à la surface des particules diesel, notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les métaux de transition (14). Cette réaction oxydative va réduire la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), régulateur clé des principales fonctions endothéliales (15). Les répercussions fonctionnelles de cette dysfonction endothéliale sont bien établies, notamment au niveau des circulations myocardiques et pulmonaires (16, 17). Outre la dysfonction endothéliale, ce stress oxydatif va entraîner une altération des lipides et des lipoprotéines circulantes, favorisant l'oxydation des LDL et altérant les capacités anti-oxydantes des HDL (18). Les LDL oxydés pourront ainsi activer les cellules endothéliales et migrer plus facilement dans l'espace sous-endothélial. Enfin, comme démontré par l'élévation des molécules d'adhésion pro-inflammatoire, le recrutement des monocytes circulants, leur diapédèse et leur différenciation en

macrophages spumeux sont facilités par l'exposition à la pollution diesel (19). La pollution de l'air induit aussi des lésions endothéliales par apoptose cellulaire (20), la dégradation des protéines de jonction intercellulaire (21), ainsi qu'une diminution du niveau circulant de cellules endothéliales progénitrices (22). L'exposition aux particules fines s'accompagne enfin d'une élévation de l'interleukine 6, qui conduit à une augmentation du fibrinogène, du facteur VIII et du facteur tissulaire (23). Ainsi, **en exerçant à la fois un stress oxydatif endothélial, une réaction inflammatoire vasculaire et des effets pro-agrégants, l'exposition à la pollution de l'air a la capacité d'initier des processus athéro-thrombotiques tels que l'infarctus du myocarde.**

Température de l'air

Données épidémiologiques

Les effets des changements de température et d'humidité de l'air sont connus depuis l'antiquité. Il existe une saisonnalité de la mortalité cardiovasculaire qui est plus marquée en hiver. Au niveau de la mortalité cardiovasculaire, une étude néerlandaise retrouve une courbe en V, caractérisée par une réaugmentation de la mortalité de 1,86% et de 1,69% pour des variations à la hausse ou à la baisse de 1°C autour d'un point de température optimale observé à 16,5°C. Après ajustement pour les infections respiratoires hivernales, une étude menée dans 48 villes américaines a démontré que la mortalité cardiaque augmente de 1,6% quand les températures chutent de 0 à -5°C (24). Vis-à-vis des infarctus du myocarde, l'étude MONICA, qui a suivi plus de 254.000 hommes pendant 10 ans, a démontré qu'une diminution de 10°C de la température de l'air était associée à une augmentation de 13% des infarctus du myocarde, essentiellement dans les groupes les plus âgés (25). Une étude

menée en Belgique a démontré qu'une réduction de 10°C augmente le risque de 8% d'infarctus STEMI. Ces effets des températures froides diffèrent tout de même selon les régions, et sont plus marqués dans les régions à climat chaud. En Sibérie par exemple, des températures extrêmement basses de -48°C ne semblent pas affecter la mortalité coronaire, alors que les effets de périodes de refroidissement sont marqués dans les régions méditerranéennes (26, 27). Le changement climatique se caractérise par des vagues de froid et des épisodes caniculaires de plus en plus répétés et de durée de plus en plus longue. Il y a encore peu d'études scientifiques propres à l'analyse des effets de ces périodes de changements brutaux de température sur la mortalité cardiovasculaire et les syndromes coronariens aigus. Une méta-analyse des 23 essais disponibles a retrouvé un effet très net des vagues de froid, avec une augmentation de 13% des infarctus dans les 3 jours suivants (28). En revanche, les épisodes caniculaires n'étaient pas associés à une recrudescence des syndromes coronariens aigus mais à une augmentation de leur mortalité intra-hospitalière. Les potentiels effets cardiovasculaires du réchauffement climatique global sont encore moins documentés. **Deux théories s'affrontent: le scénario optimiste considère que le réchauffement climatique global devrait diminuer la mortalité cardiovasculaire liée aux températures froides; alors que le scénario pessimiste considère que les variations de plus en plus extrêmes des températures devraient l'aggraver.**

Données physiopathologiques

Différents mécanismes expliquant les effets coronariens de l'exposition au froid ont été proposés (Figure 2). La transduction des effets du froid s'effectue essentiellement par les thermorécepteurs cutanés et pul-

monaires. Les thermorécepteurs les plus sensibles sont ceux de la peau du visage et de la muqueuse nasale. L'exposition au froid génère un état pro-adrénergique caractérisé par le relargage de catécholamines surrénaliennes. Cette réaction orthosympathique est probablement liée à la convergence d'afférences sensibles vers les structures régulatrices centrales de l'équilibre sympatho-vagal (29). En conséquence, le froid entraîne une vasoconstriction périphérique qui va influencer indirectement la circulation centrale par des changements de réflexion de l'onde de pouls. En état de vasoconstriction périphérique, l'onde de pouls incidente émise par la systole cardiaque «rebondit sur le mur artériolaire» de manière plus précoce et plus intense (30). L'onde réfléchie vient alors renforcer la partie systolique de l'onde incidente au détriment de sa partie diastolique. Ces altérations de la pression centrale augmentent

le travail myocardique et diminuent la pression de perfusion sous-endocardique. Ceci survient alors que, dans le même temps, le froid augmente la viscosité sanguine et les concentrations de fibrinogène par des effets diurétiques responsables d'une hémococoncentration. Les mêmes phénomènes d'hémococoncentration ont été rapportés lors des expositions à la chaleur.

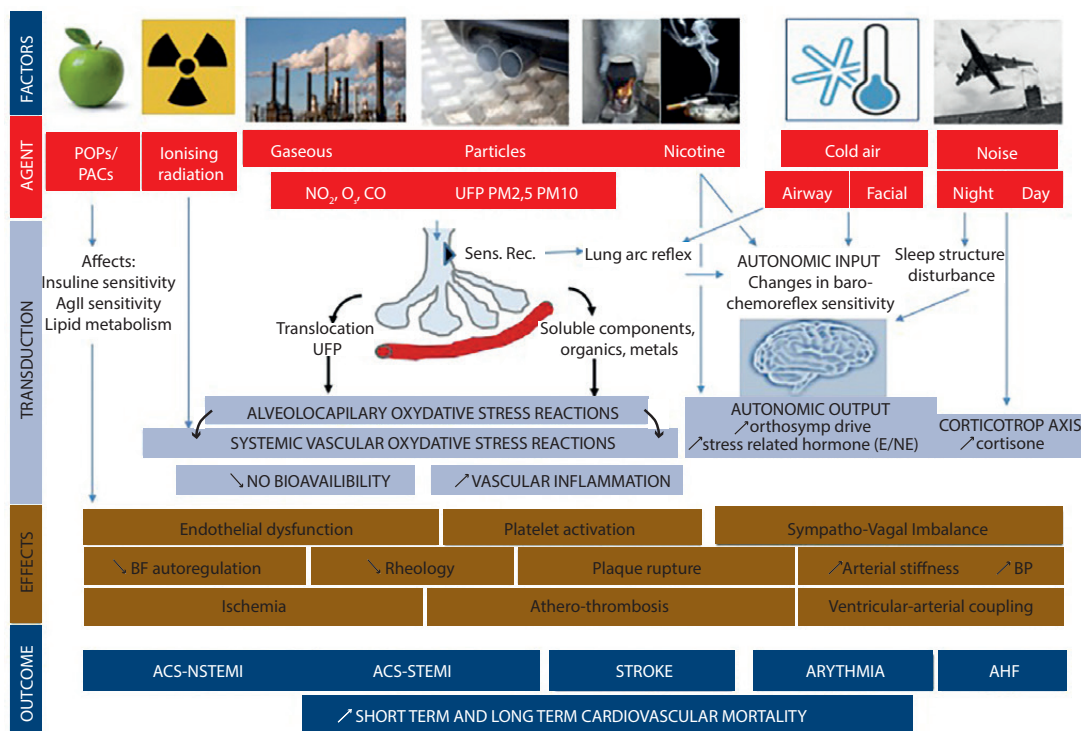
Pollution sonore

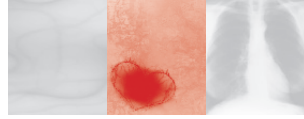
Définitions

Il existe différentes sources de bruit environnemental mais les effets cardiovasculaires du bruit sont surtout associés au bruit en provenance du trafic routier et aérien. Le bruit est exprimé en décibels à l'aide d'une échelle logarithmique pour mesurer les niveaux de pression acoustique (SPL). Après pondération de la sensibilité de l'oreille humaine à différentes fréquences sonores, le bruit est exprimé en SPL moyen

pondéré (LAeq). LNight désigne le LAeq pendant les heures de nuit. L'indice LDN (niveau jour-nuit) correspond à un LAeq sur une période de 24h avec une pénalité de 10dB pour l'exposition au bruit nocturne. L'indice LDEN (niveau jour-soir-nuit) est de nature très similaire au LDN, mais avec une pénalité supplémentaire de 5dB pour la période du soir. L'OMS considère que 30% de la population européenne est exposée à un LNight supérieure à 55dB (31). Cependant, l'exposition personnelle à la pollution sonore est complexe et ne peut être uniquement réduite à un niveau sonore. D'autres caractéristiques acoustiques sont importantes, telles que le spectre de fréquences, le cumul de différentes sources et certains paramètres psycho-acoustiques. En effet, pour un même niveau de décibels, différentes sources de bruit peuvent produire des effets individuels différents et générer des courbes exposition-réponse différentes

Figure 2: Physiopathologie globale des influences environnementales sur le risque de mortalité cardiovasculaire.





CARDIOLOGIE

(32). Certaines études suggèrent ainsi que pour un même niveau de dB, le bruit du trafic aérien serait plus dérangeant que le bruit du trafic routier (32).

Données épidémiologiques

La gêne induite par le bruit est un facteur environnemental important influençant la santé cardiovasculaire (33). Le rapport de l'OMS de 2018 pour la région européenne indique que **le risque de cardiopathie ischémique augmente continuellement pour des niveaux de bruit de la circulation routière à partir d'un LDEN d'environ 50dB** (34). Au-dessus de ce seuil, l'association entre le bruit du trafic routier et l'incidence de la maladie coronaire semble suivre une relation linéaire (35). Indépendamment des concentrations en polluants à l'adresse résidentielle, vivre plusieurs années à proximité d'un axe routier majeur augmente significativement la mortalité cardiovasculaire (36). Ainsi, une étude prospective démontre que vivre à moins de 50m d'un axe routier augmente de 38% la mortalité cardiovasculaire comparativement au fait d'habiter à plus de 500m, et ce, malgré la prise en compte de facteurs confondants tel que le statut socio-économique (37). L'étude Heinz-Nixdorf Recall a examiné le score de calcification de l'aorte thoracique (TAC) en fonction des niveaux d'exposition à la pollution atmosphérique et au bruit de la circulation (36). Cette étude portant sur plus de 4.200 participants a démontré qu'une surexposition au bruit de la circulation pendant la nuit était associée à un score calcique aortique plus élevé. Chaque augmentation de 5dB du niveau de bruit nocturne était associée à une augmentation de 3,9% du score calcique aortique, et ce y compris après ajustement pour le niveau d'exposition aux particules fines. Cette étude suggère donc un effet indépendant de l'exposition nocturne au bruit issu de la

circulation routière sur la survenue d'une artériosclérose préclinique. Une méta-analyse de 14 études sur la relation entre le bruit de la circulation routière a rapporté une augmentation de 8% de la prévalence de la maladie coronaire pour une augmentation de 10dB dans la plage de LDEN allant de 53 à 78dB (37). Une autre méta-analyse de 10 études portant cette fois-ci sur la relation entre le bruit en provenance du trafic aérien et la prévalence de la maladie coronaire a retrouvé des résultats comparables avec une augmentation de 6% pour chaque augmentation de 10dB dans la plage LDEN entre 48 à 68dB (35). Une vaste étude de cohorte réalisée en Suisse, portant sur la population vivant à proximité d'un aéroport, a observé une tendance à l'augmentation de la mortalité par infarctus du myocarde lorsque les personnes étaient exposées à un LDN \geq 60dB (38). Toutefois, ces effets du bruit en provenance du trafic aérien n'atteignaient le seuil de significativité statistique que pour les personnes qui avaient vécu dans le même endroit pendant au moins 15 ans. Dans une autre étude réalisée sur la population vivant à proximité de l'aéroport d'Heathrow, une augmentation de 21% de la prévalence de la maladie coronarienne a été observée chez les personnes vivant dans les zones où les niveaux de bruit des avions pendant la journée étaient les plus élevés ($>$ 63dB vs \leq 51dB) (39).

Données physiopathologiques

Relativement peu d'études ont examiné les mécanismes sous-tendant les effets vasculaires de la pollution sonore et tenté de déterminer pourquoi l'exposition au bruit nocturne semble exercer un effet particulièrement délétère sur le système cardiovasculaire (40). Une étude a examiné sur un groupe de 75 volontaires sains les effets endothéliaux d'une exposition à un bruit nocturne de trafic aérien de 60dB,

reproduit en laboratoire à l'aide de haut-parleurs (41). La fonction endothéliale de l'artère brachiale a diminué à mesure que l'exposition au bruit augmentait. En outre, l'effet du bruit était plus prononcé lors d'une deuxième exposition, suggérant un effet cumulatif des expositions répétées au bruit. Dans un petit sous-groupe de cette étude, la vitamine C a pu inverser le dysfonctionnement endothélial induit par le bruit, suggérant l'implication d'une réaction vasculaire oxydative dans les effets endothéliaux du bruit. Une étude similaire, mais réalisée chez 60 patients présentant un risque élevé de maladie coronarienne, a reproduit les mêmes résultats (42). Ces modifications de la fonction endothéliale artérielle liées au bruit ont été initialement attribuées à la libération d'hormones de stress, capables d'agir directement sur la surface endothéliale. En effet, le bruit nocturne est suivi d'une réponse de stress caractérisée par une libération de catécholamines et par un **déséquilibre du système nerveux autonome au profit du tonus orthosympathique (Figure 2)**. Les effets sympathomimétiques de l'exposition au bruit sont probablement déclenchés indirectement par le système limbique dans le cadre d'une réaction émotionnelle secondaire à l'inconfort perçu. Une autre possibilité est une interaction physiologique non consciente, mais plus directe, entre le système auditif et les structures de régulation centrale du système nerveux autonome (32). Comme précédemment décrit avec le froid, la projection de certaines afférences sensibles ou sensorielles sur des structures régulatrices de l'homéostasie cardiovasculaire (baroréflexe, chemoréflexe) pourraient être impliquées dans la genèse des effets cardiovasculaires du bruit, y compris lors des expositions à des niveaux de bruit relativement faibles (29, 43). Outre les réactions sympathiques, des études animales sug-

gèrent également une libération de cortisol et une augmentation des marqueurs inflammatoires lors de l'exposition au bruit (40).

Pollution d'origine alimentaire

Définitions

En raison de leur bioaccumulation dans la chaîne alimentaire, les aliments sont une source majeure d'exposition à des contaminants chimiques (44). Une caractéristique majeure de ce type de pollution concerne sa rémanence biologique du fait de la résistance de ces molécules à la transformation ou à la dégradation. Il y a 2 grandes catégories de polluants alimentaires: les POP (polluants organiques persistants), tels que les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines, le polytétrafluoroéthylène (teflon) et les pesticides; et les PAC (produits chimiques associés au plastique), tels que le bisphénol A et les phtalates.

Parmi les POP, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) est sans doute le pesticide le plus controversé, suite à sa large utilisation agricole dans les années 60. Les dioxines se présentent quant à elles sous la forme d'un mélange complexe de différentes molécules dont la tétrachlorodibenzodioxine (TCDD), qui est sans doute le membre le plus toxique de cette famille. **Plus de 90% de l'exposition humaine aux POP provient des aliments, principalement au travers de la viande, des produits laitiers, du poisson et des crustacés (45).** En 2004, la Convention de Stockholm sur les POP a été ratifiée pour réduire l'exposition environnementale et humaine aux POP (46). Conformément à une recommandation de l'OMS, l'exposition aux POP est actuellement monitorée par des échantillonnages effectués dans les banques de lait maternel. Une récente analyse mondiale de cette base de données a montré que les niveaux les plus élevés d'exposition au PCB sont observés en

Europe (47). Une étude réalisée aux Pays-Bas, pays touché par des crises répétées de contamination alimentaire aux dioxines, montre que 8% de la population est exposée à des niveaux d'ingestion supérieurs à l'apport hebdomadaire considéré comme acceptable pour les dioxines (48).

En ce qui concerne les PAC, le bisphénol A (BPA) est un produit chimique utilisé principalement comme monomère dans la production de plastique polycarbonate et de résines époxy. Une étude d'évaluation de l'exposition humaine a montré que le BPA est présent à des niveaux détectables dans l'urine de plus de 90% des individus de la population américaine (49). D'autres polluants alimentaires inorganiques exercent d'importants effets sanitaires et comprennent le mercure, le plomb, le cadmium, les nitrates, et l'ammoniac.

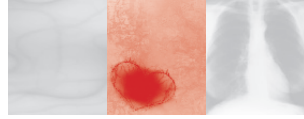
Données épidémiologiques

Dans une analyse transversale de l'enquête nationale américaine sur la santé et la nutrition (NHANES) 1999–2002, les concentrations de PCB et de pesticides dans le sérum étaient positivement liées à la prévalence des maladies cardiovasculaires (50). L'étude NHANES 2003–2004 a démontré que les niveaux de BPA dans l'urine humaine étaient également positivement associés à la prévalence des maladies cardiovasculaires, avec une augmentation de 60% par changement d'un écart-type de concentration urinaire en BPA (51). Une analyse plus approfondie de l'étude NHANES 2005–2006 a confirmé ces associations entre les PCB et le BPA et les maladies cardiovasculaires, mais aucune distinction claire n'a été faite entre les différents sous-type d'affections cardiovasculaires, hormis pour le risque d'infarctus du myocarde, qui augmentait de 20% par changement d'un écart-type

de concentration urinaire en BPA (52). Une étude longitudinale de la cohorte EPIC (*European Perspective Investigation of Cancer*) a également évalué les effets du BPA sur le développement de la maladie coronaire et a trouvé une augmentation de 14% de diagnostic incident de coronaropathie par changement d'un écart-type de concentration urinaire en BPA (53). Dans une autre étude, qui utilisait les résultats de l'angiographie coronarienne comme critère d'évaluation principal, une association significative a été retrouvée entre les maladies coronaires pluri-tronculaires et les niveaux plus élevés de BPA urinaires, sans toutefois rapporter d'association significative avec des maladies coronaires mono-tronculaires (54). Enfin, dans une étude de population de personnes vivant à proximité d'un site de déchets contaminés par des POP à New York (55), un sur-risque de 36% de maladie coronaire a été observé.

Données physiopathologiques (Figure 2)

Les POP ont la capacité d'interagir avec les récepteurs des hormones sexuelles avec des propriétés à la fois agonistes et antagonistes. D'autres récepteurs nucléaires stéroïdiens peuvent également être affectés par les POP. La dioxine interagit avec le récepteur d'hydrocarbure aryle (AhR), qui favorise la production de radicaux libres via l'enzyme CYP1A1 du cytochrome P450 et augmente la 8-hydroxydeoxyguanosine, un produit de l'oxydation de l'ADN (56). Lorsqu'elle est stimulée, cette voie conduit à une activation de la cyclooxygénase 2, qui libère des prostaglandines et des eicosanoïdes, tous deux agissant comme médiateurs de l'inflammation vasculaires (57). Chez les souris exposées au TCDD, une augmentation de la production d'anions superoxydes et une altération de la vasorelaxation dépendante de



CARDIOLOGIE

l'endothélium ont été observées. En plus du dysfonctionnement endothélial médié par la dioxine, l'activation de la voie AhR par le TCDD a augmenté la pression artérielle et induit une hypertrophie cardiaque chez ces animaux (58). L'incubation *in vitro* de macrophages avec du TCDD conduit à une production dépendante de l'AhR de médiateurs inflammatoires et à la formation de cellules spumeuses chargées de cholestérol (59). L'exposition de souris ApoE^{-/-} à la TCDD a également provoqué une accélération de l'artériosclérose via la stimulation par l'interleukine 8 (IL-8) d'un récepteur couplé aux protéines G, appelé CXCR2 (60). Le BPA est qualifié de «perturbateur endocrinien» du fait de ses effets œstrogéniques. Des souris exposées au BPA ont aussi développé une hypertension artérielle, un taux accru d'angiotensine II et un stress oxydatif vasculaire suivie d'une altération de la vasorelaxation dépendante de l'endothélium (61, 62).

Rayonnements ionisants

Définitions

Les rayonnements ionisants transportent suffisamment d'énergie pour ioniser les atomes et rompre les liaisons chimiques de certaines molécules. Ces rayonnements prennent la forme d'ondes électromagnétiques (gamma ou rayons X) ou de particules (neutrons, bêta ou alpha). Les rayonnements proviennent de sources naturelles comme le radon, un gaz naturel émanant de la roche et du sol, ou de sources artificielles. **L'utilisation médicale des rayonnements représente actuellement 98% de la dose reçue par la population en provenance de sources artificielles** (63). Une autre source d'exposition provient des rejets massifs de matières radioactives estimés respectivement à 5.200 et 900 pentaBecquerel, suite aux accidents des centrales nucléaires de Tchernobyl (1986) et de Fukushima (2011).

À l'instar des POC, les radionucléides d'iode, de césium et de strontium s'accumulent dans la chaîne alimentaire. Des doses de rayonnement élevées induisent une variété d'effets non cancéreux, tels que des dommages aux structures de la valve cardiaque, des coronaires, de la carotide et d'autres grandes artères. Une association entre des doses plus faibles (<0,5 Gy) et des maladies circulatoires tardives a été récemment suggérée (64).

Données épidémiologiques

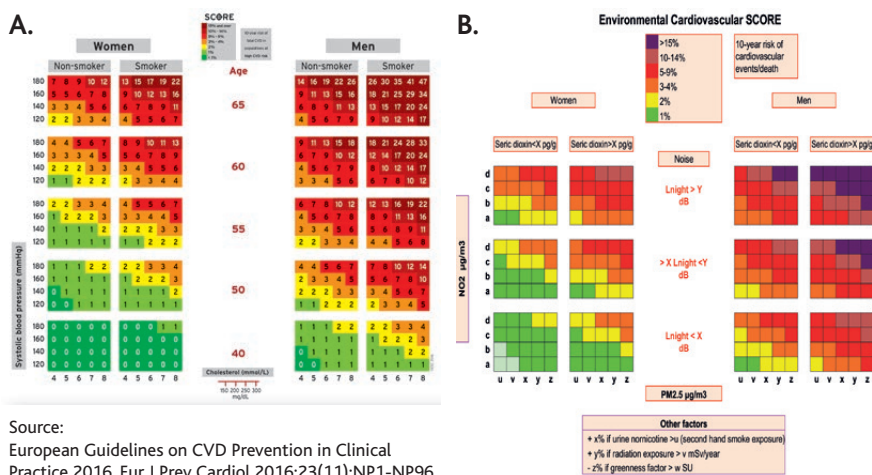
Un excès de risque relatif de maladies non cancéreuses, et en particulier de maladies circulatoires, a été démontré chez les survivants japonais des explosions des bombes atomiques, avec une corrélation claire avec la dose de rayonnement reçue. Dans l'étude Life Span, il a été observé un excès de 17% de maladies cardiaques par Sievert (Sv) d'exposition supplémentaire (65). Dans une méta-analyse récente d'études portant sur les maladies circulatoires dues à l'exposition à des doses faibles de rayonnement ionisants, l'excès de risque de cardiopathie ischémique était de 10% par Sv d'exposition supplémentaire (66). Il est intéressant de noter que cette proportion d'excès de risque de mortalité due aux maladies cardiovasculaires n'est pas un épiphénomène. En effet, ces proportions sont similaires à celles observées avec les cancers radio-induits. Autrement dit, l'exposition aux rayonnements ionisants génère une surmortalité cardiovasculaire comparable dans son ampleur à celle liée aux cancers (67). Le débat sur l'existence d'un seuil d'apparition de ces effets cardiovasculaires liés aux rayonnements est important pour déterminer si ces effets vasculaires sont de nature stochastique, comme l'association entre l'exposition aux rayonnements et le cancer, ou non stochastique, comme l'effet dose-dépendant des rayonnements sur la

peau. Un seuil de 500mSv pour l'apparition de maladies circulatoires radio-induites serait compatible avec les données épidémiologiques. Cependant, une méta-analyse d'études portant sur des doses cumulées < 500mSv, ou de faibles débits de dose < 10mSv par jour, a rapporté une relation dose-risque de mortalité cardiovasculaire déjà présente pour des expositions à faibles doses (66). Par conséquent, la relation dose-réponse des effets cardiovasculaires des rayonnements est compatible avec une relation linéaire sans seuil, et serait de l'ordre d'une augmentation du risque d'environ 14% par Sv (65).

Données physiopathologiques

Une relation causale entre l'exposition à de faibles doses de rayonnements et la survenue de la maladie coronarienne est étayée par des études *in vitro*, et quelques études de recherche animale (**Figure 2**) (68). Ainsi, un phénotype inflammatoire est exprimé par les cellules endothéliales exposées à une dose > 0,5Gy avec une surexpression transitoire de molécules d'adhésion telles que la E-sélectine, l'ICAM-1 et de cytokines, dont l'IL-6, l'IL-8 et le TGF- β (69, 70). De plus, les cellules endothéliales irradiées libèrent du facteur von Willebrand qui peut favoriser une réaction pro-thrombotique (71). L'artériosclérose radio-induite a été confirmée chez la souris APOE^{-/-} par une irradiation locale de leurs artères carotides avec une dose unique de 14 Gy (72). Cette irradiation a provoqué une apparition plus précoce et une croissance plus rapide des plaques artériosclérotiques dans les vaisseaux irradiés. Chez l'humain, la perfusion myocardique a été étudiée chez des femmes après une radiothérapie du cancer du sein et a révélé des inhomogénéités de perfusion myocardique, suggérant un dysfonctionnement endothélial de la microcirculation myocardique (73).

Figure 3:
Finalité de l'approche exposomique: l'évaluation du risque cardiovasculaire environnemental.



Source:
European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice 2016. Eur J Prev Cardiol 2016;23(11):NP1-NP96..

La figure 3 B est un fac-similé du risque Score de maladie cardiovasculaire mais transposé à une évaluation du risque cardiovasculaire environnemental.

De la nécessité d'une approche exposomique

L'évaluation du profil de risque cardiovasculaire d'un patient repose naturellement sur l'intégration des influences cumulées du tabagisme, du cholestérol, de l'hypertension et du diabète. Cette approche multiparamétrique se fait traditionnellement à l'aide d'échelle de risque comme l'échelle Score de la Société Européenne de Cardiologie (Figure 3A). Une approche du même type est évidemment nécessaire pour analyser l'influence globale des facteurs environnementaux sur la santé cardiovasculaire. En effet, la réalité écologique veut que chaque individu est exposé à un «cocktail» de produits chimiques, de particules fines, de pollutions sonores et d'ondes électromagnétiques. Or, la plupart des études qui ont été présentées dans cet article ont étudié l'effet propre d'un polluant sur la maladie coronarienne. Une telle approche scientifique ne correspond pas à la nature multifactorielle

de la pollution et ne questionne pas la possibilité d'une interaction entre les polluants. De plus, il existe probablement une vulnérabilité de certaines populations aux effets de l'environnement en raison de facteurs de risque préexistants ou de facteurs socio-économiques. Une approche statistique tenant compte à la fois, de la nature multifactorielle des polluants, et de la possible prédisposition de certains patients, est nécessaire afin d'aboutir à une évaluation du risque cardiovasculaire environnementale (Figure 3B). Cependant, la tâche est extrêmement complexe. En effet une telle approche «exposomique» nécessite un échantillon d'étude de grande dimension, qui requiert de travailler avec des outils statistiques dédiés. En effet, la plupart des études actuelles se basent sur des statistiques inférentielles «classiques», en utilisant des modèles linéaires pour décrire les effets d'un polluant donné. Une telle approche est vite limitée dans une analyse «multi-polluants» par des

phénomènes de colinéarité liés aux fortes corrélations qui existent entre les polluants. Par exemple, les polluants particulaires augmentent en période de froid et il est donc difficile de séparer les effets du froid de ceux des polluants particulaires. De même, les expositions aux bruits du trafic routier et aux polluants de l'air étant liées les uns aux autres, l'analyse de leurs effets propres sur la maladie coronaire est limitée par les modèles actuels.

L'étude EMIR (*Environmental Myocardial Infarction Risk*) est une étude Belge qui a l'ambition de réaliser une approche exposomique du risque d'infarctus STEMI, NSTEMI et Tako-Tsubo. Cette étude portera sur l'ensemble de la population belge sur une période de 6 ans, et explorera les effets propres et conjoints de 4 facteurs environnementaux agissant à l'échelle de la population: la température de l'air, la pollution de l'air, l'exposition au bruit et le degré de végétalisation de l'habitat. La complexité inhérente à cette étude réside dans le fait qu'elle nécessite de modéliser le «biotope» de chaque patient, autrement dit son niveau d'exposition à ces 4 facteurs environnementaux à son adresse de vie. Un flux de données sécurisé et anonymisé a été conçu par Healthdata (Sciensano), afin de répondre aux exigences du Règlement Général de Protection des Données de l'Union européenne. L'approche statistique proposée sera innovante, en proposant d'appliquer des techniques de «machine learning» pour analyser quelles associations de facteurs environnementaux, médicaux et sociaux sont les plus à même d'expliquer la survenue de syndromes coronariens aigus.

Références sur www.vcp-bhl.be

DENOMINATION DU MEDICAMENT Myrosor 10 mg / 10 mg comprimés pelliculés Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE**

ET QUANTITATIVE Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,1 mm, portant la mention «A+» en relief sur une face. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,6 mm, lisse sur les deux faces. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Hypercholestérolémie Myrosor est indiqué en complément d'un régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en tant que traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de façon appropriée par les substances individuelles administrées en concomitance et à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe, mais en tant que produits séparés. **Posologie et mode d'administration** Posologie Le patient doit être sous régime hypolipémié adapté et poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par Myrosor. Myrosor peut être administré dans l'intervalle posologique compris entre 10/10 mg et 20/10 mg. La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé par jour du dosage sélectionné, avec ou sans nourriture. Myrosor ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. Le traitement doit être adapté sur une base individuelle en fonction des taux lipidiques cibles, de l'objectif recommandé du traitement et de la réponse du patient. Un ajustement de la dose peut être réalisé après 4 semaines si nécessaire. Myrosor 10 mg/10 mg ne convient pas pour le traitement des patients nécessitant une dose de 20 mg de rosuvastatine. Myrosor doit être pris soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données sont actuellement disponibles mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Utilisation chez les patients âgés** Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients de plus de 70 ans. L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min), la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh compris entre 5 et 6). Le traitement par Myrosor n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 7 et 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9). Myrosor est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique active. **Origine ethnique** Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques. Chez les patients d'ascendance asiatique, la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Polymorphismes génétiques** Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus, pouvant donner lieu à une exposition accrue à la rosuvastatine. Chez les patients connus pour être porteurs de ces types spécifiques de polymorphismes, il est recommandé d'administrer une dose quotidienne plus faible. **Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie** Chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie, la dose initiale recommandée de rosuvastatine est de 5 mg. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Traitement concomitant** La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (notamment de rhabdomyolyse) est accru en cas d'administration concomitante de Myrosor et de certains médicaments susceptibles d'accroître les taux plasmatiques de rosuvastatine sous l'effet des interactions avec ces protéines de transport (p. ex. ciclosporine et certains inhibiteurs de la protéase, y compris des associations composées de ritonavir et d'atazanavir, de lopinavir et/ou de tipranavir). Dans la mesure du possible, d'autres médicaments seront envisagés et, si nécessaire, un arrêt temporaire de Myrosor sera envisagé. Dans les cas où une association de ces médicaments avec Myrosor s'avère inévitable, il convient d'examiner soigneusement les risques et bénéfices liés au traitement combiné ainsi que les ajustements posologiques de rosuvastatine. **Mode d'administration** Voie orale. Myrosor doit être pris une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture. Le comprimé pelliculé doit être avalé entier avec un verre d'eau. **Contre-indications** Myrosor est contre-indiqué: -chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ézétimibe) ou à l'un des excipients. -chez les patients présentant une maladie hépatique active, notamment des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). -pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives appropriées. -chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). -chez les patients atteints de myopathie. -chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement d'intensité légère et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % de patients traités par rosuvastatine ont été retirés des études pour cause d'effets indésirables. Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, en association avec une statine chez 11 308 patients ou avec le fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables observés était identique avec l'ézétimibe et avec le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison des événements indésirables était comparable pour l'ézétimibe et le placebo. Selon les données disponibles, 1200 patients ont pris l'association composée de rosuvastatine et d'ézétimibe dans le cadre d'études cliniques. Comme mentionné dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquemment signalés en rapport avec le traitement combiné par rosuvastatine-ézétimibe chez les patients hypercholestérolémiques sont les élévations des transaminases hépatiques, les troubles gastro-intestinaux et les douleurs musculaires. Il s'agit là d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, on ne peut exclure une interaction pharmacodynamique, se manifestant par des effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe. Liste des effets indésirables sous forme de tableau Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante: Fréquent ($\geq 1/100$, 1/10); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes MedDRA: Fréquent/Peu fréquent/Rare/Très rare/Rare à fréquence indéterminée** Affections hématologiques et du système lymphatique -Rare: thrombocytopénie¹ Fréquence indéterminée: thrombocytopénie² Affections du système immunitaire -Rare: réactions d'hypersensibilité, dont angio-œdème² -Fréquence indéterminée: hypersensibilité (incluant éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème)³ Affections endocriniennes -Fréquent: diabète sucré^{1,2} Troubles du métabolisme et de la nutrition -Peu fréquent: diminution de l'appétit³ Affections psychiatriques -Fréquence indéterminée: dépression^{2,3} Affections du système nerveux -Fréquent: céphalées^{2,4}, étourdissements² -Peu fréquent: parosésie⁴ -Très rare: polyneuropathie², perte de mémoire² -Fréquence indéterminée: neuropathie périphérique², troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars)², étourdissements³, parosésie³ Affections vasculaires -Peu fréquent: bouffées de chaleur³; hypertension³ Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales -Peu fréquent: toux³ Affections gastro-intestinales -Fréquent: constipation¹, nausées³, douleurs abdominales^{2,3} diarrhée³ flatulence -Peu fréquent: dyspepsie³; reflux gastro-œsophagien³; nausées³; sécheresse buccale⁴; gastrite -Rare: pancréatite² -Fréquence indéterminée: diarrhée² pancréatite³; constipation³ Affections hépatobiliaires -Rare: élévation des transaminases hépatiques² -Très rare: icterre², hépatite² -Fréquence indéterminée: hépatite², lithiase biliaire⁵, cholécystite⁵ Affections de la peau et du tissu sous-cutané -Peu fréquent: prurit^{2,4}, éruption cutanée^{2,4}, urticaire^{2,4} -Fréquence indéterminée: syndrome de Stevens-Johnson², érythème polymorphe² Affections musculo-squelettiques et systémiques -Fréquent myalgie^{2,4} -Peu fréquent arthralgie²; spasmes musculaires³; douleur cervicale³; dorsalgies⁴; faiblesse musculo-culaire⁴; douleur dans les extrémités⁴ -Rare: myopathie (y compris myosite)², rhabdomyolyse², syndrome lupique, rupture musculaire -Très rare: arthralgie² -Fréquence indéterminée: myopathie nérosante auto-immune², troubles tendineux³, parfois compliqués par une rupture², arthralgie², myalgie²; myopathie/rhabdomyolyse² Affections du rein et des voies urinaires -Très rare: hématurie² Affections des organes de reproduction et du sein -Très rare: gynécomastie² Troubles généraux et anomalies au site d'administration -Fréquent asthénie², fatigue³ -Peu fréquent douleur thoracique², douleur³, asthénie³; œdème périphérique⁴ -Fréquence indéterminée: œdème², asthénie² Investigations -Fréquent: élévation des ALAT et/ou des ASAT⁴ -Peu fréquent: élévation des ALAT et/ou des ASAT³; élévation des taux sanguins de CPK³; élévation de la gamma-glutamyl-transférase³; résultats anormaux des tests de la fonction hépatique³ La fréquence dépendra de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension) - pour la rosuvastatine² Profil d'effets indésirables de la rosuvastatine basé sur des données émanant d'études cliniques et reposant sur une vaste expérience postérieure à la mise sur le marché. ³ Ezétimibe en monothérapie. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ézétimibe (N=2396). Une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (N=1159) Ezétimibe administré en association avec une statine. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ézétimibe administré en association avec une statine (N=11308), selon une incidence supérieure à celle observée avec la statine administrée seule (N=9361) ⁵ Autres effets indésirables de l'ézétimibe, rapportés après la mise sur le marché. Étant donné que ces événements indésirables ont été identifiés sur la base de notifications spontanées, leurs véritables fréquences ne sont pas connues et ne peuvent être exprimées. Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG CoA réductase, l'incidence des effets indésirables du médicament a tendance à dépendre de la dose. **Effets rénaux:** Une protéinurie, détectée lors de l'analyse d'urine par bandelette réactive et le plus souvent d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par la rosuvastatine. Une modification des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau «+++» ou davantage a été observée temporairement au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients, ainsi que chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure de la modification de «absence ou traces» à «++» a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience postérieure à la mise sur le marché. Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine, mais les études cliniques montrent que son incidence est faible. **Effets sur les muscles squelettiques:** On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques, par exemple des myalgies, des myopathies (y compris la myosite) et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse avec ou sans dysfonctionnement rénal aigu, chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez des patients traités par rosuvastatine; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK ($> 5 \times$ LSN), le traitement sera interrompu. **Effets hépatiques:** Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a observé une augmentation des transaminases liée à la dose chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine; la majorité de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. **Les effets indésirables suivants ont été notifiés sous certaines statines:** Dysfonction sexuelle *Cas exceptionnels de pneumonie interstitielle, en particulier lors de traitements à long terme. Le nombre de rapports de rhabdomyolyse, d'événements rénaux sévères et d'événements hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) est plus élevé avec la dose de rosuvastatine de 40 mg. **Valeurs biologiques** Au cours des études cliniques contrôlées menées en monothérapie, l'incidence des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, successives) a été similaire avec l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les études cliniques d'administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe en association à une statine, et de 0,4 % chez les patients traités par une statine seule. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et non associées à une cholestase; les valeurs sont revenues aux valeurs initiales à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement. Dans les essais cliniques, des taux de CK $> 10 \times$ LSN ont été observés chez 4 des 1 674 patients sous ézétimibe seul (soit 0,2 %) contre 1 des 786 patients sous placebo (soit 0,1 %); ainsi que chez 1 des 917 patients sous ézétimibe associé à une statine (soit 0,1 %) contre 4 des 929 patients sous statine seule (soit 0,4 %). Il n'y a pas eu d'augmentation excessive des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe en comparaison avec le groupe témoin (placebo ou statine seule). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. **Rosuvastatine:** Dans une étude clinique menée chez les enfants et les adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations des taux de créatine kinase $> 10 \times$ LNS et la survenue symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez les adultes. À d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents et chez les adultes. **Ézétimibe:** Patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) Dans une étude menée chez des enfants (âgés de 6 à 10 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n=138), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, successives) ont été observées chez 1,1 % des patients (1 patient) dans le groupe ézétimibe, contre 0 % des patients dans le groupe placebo. Aucune élévation des taux de CK ($\geq 10 \times$ LSN) n'a été rapportée. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Dans une autre étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, successives) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, contre 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des taux de CK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après utilisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B - 1060 Bruxelles. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@afag-afmps.be **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** MYLAN EPD bv/SRL, Terhuispleinweg 6A, B-1560 Hoellaart.

Conditionnement	Cat. de remb.	Prix Public	Myrosor®	
			Omnia	Autre
10 mg/10 mg x 90	B	53,17 €	8,04 €	13,54 €
	Af	53,17 €	0,00 €	0,00 €
20 mg/10 mg x 90	B	53,17 €	8,04 €	13,54 €
	Af	53,17 €	0,00 €	0,00 €

NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE536257. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE536266. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 11.10.2018 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 07/2019. **Délivrance : médicament soumis à prescription médicale.**

1. RCP Myrosor® - 2. Chiang CE, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the centralized Pan-Regional surveys on the undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). J Atheroscler Thromb 2016;23:567-587 - 3. Ballantyne CM, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized Study. Atherosclerosis 2014;232(1):86-93 - 4. Kosoglou T, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin 2004;20(8):1185-1195 - 5. Kater ALA, et al. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. Diabetol Metab Syndr 2010;2:34 - 6. Bays HE, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108(4):523-530

TOUT LE MONDE L'ATTENDAIT ... NOUS L'AVONS FAIT !

LA COMBINAISON rosuvastatine/ézétimibe

Étonnamment PUISSANT !



- ▶ L'efficacité est optimisée grâce à la double inhibition¹
- ▶ Les valeurs cibles de LDL-C * atteintes beaucoup plus souvent^{2-3 **}
- ▶ Un impact nettement plus important sur la réduction du LDL-C que chaque molécule utilisée en monothérapie⁴⁻⁵
- ▶ La facilité d'une combinaison à dose fixe : **1 SEUL comprimé/jour**
- ▶ Une bonne tolérance^{3,6}

 **MYROSOR®**
Rosuvastatine/ézétimibe

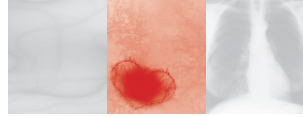
* Définies dans l'étude CEPHEUS (=Enquêtes transversales multicentriques centralisées à l'échelle régionale menées dans 29 pays et dans 5 régions) comme étant <70mg/dL chez les patients à très haut risque et <100mg/dL chez les patients à haut risque.

** De manière indirecte, il peut être observé que les cibles de LDL-C sont plus souvent atteintes chez des patients traités avec une combinaison thérapeutique (3) en comparaison avec les observations faites dans la réalité (2).

www.viatrix.com/fr-be - info.be@viatrix.com

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Myrosor® : Mylan EPD SRL


VIATRIS



Facteurs déterminants des niveaux de protéine ECA2 circulante dans la population générale

Tatiana Kuznetsova

Hypertension et épidémiologie cardiovasculaire, département des sciences cardiovasculaires, KU Leuven

Ce que l'on sait déjà à ce sujet: Le SARS-CoV-2 utilise le récepteur ECA2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) pour infiltrer les cellules cibles. Jusqu'à présent, les associations de l'ECA2 circulant librement avec des caractéristiques anthropométriques et cliniques dans la population générale n'avaient pas encore été élucidées. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes penchés sur les facteurs déterminants des taux d'ECA2 circulant librement dans une cohorte populationnelle. **Quelles nouvelles informations l'article apporte-t-il?** Nous avons constaté des taux d'ECA2 significativement plus élevés chez les hommes, les seniors (> 55 ans) et les personnes présentant une insulino-résistance (prédiabète). Nos observations sont conformes aux rapports cliniques relatifs à la sévérité des infections au SARS-CoV-2 chez les seniors, les hommes ainsi que les patients obèses et diabétiques. Dès lors, nous avançons que le lien entre les caractéristiques anthropométriques et métaboliques, d'une part, et une infection sévère au SARS-CoV-2, d'autre part, peut s'expliquer, dans une certaine mesure, par des niveaux supérieurs de protéine ECA2.

Introduction

Le SARS-CoV-2 utilise le récepteur ECA2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) pour infiltrer les cellules cibles (1). Une étude génétique expérimentale avait déjà démontré que le récepteur ECA2 est effectivement crucial pour la réplication du SARS-CoV (2). Après une infection au SARS-CoV, des souris *knock-out* pour l'ECA2 avaient présenté des altérations pulmonaires pathologiques moins sévères que les souris de type sauvage (2). Certains suggèrent qu'un niveau plus élevé



Tatiana Kuznetsova

de protéine ECA2 est associé à une charge virale locale plus importante. Par ailleurs, les patients souffrant de maladies cardiovasculaires peuvent présenter des concentrations plasmatiques accrues d'ECA2 pour contrer les effets délétères de l'angiotensine II (Ang II). Les données disponibles sur les patients Covid montrent que les seniors, les patients obèses et ceux souffrant d'affections sous-jacentes telles que le diabète et des maladies cardiovasculaires sont plus susceptibles de développer une infection sévère au SARS-CoV-2 (3).

Des sheddases telles qu'ADAM17 peuvent libérer un ectodomaine catalytique de l'ECA2 dans la circulation sanguine. Jusqu'à présent, les associations de l'ECA2 circulant librement avec des caractéristiques anthropométriques et cliniques dans la population générale n'avaient pas encore été élucidées. Nous avons donc évalué les facteurs déterminants des niveaux d'ECA2 circulant librement dans une cohorte de 544 individus non cardiaques et non diabétiques recrutés au hasard dans la population générale (4).

calculées sur la base des valeurs Ct. Comme la NPX est exprimée selon une échelle log2, une différence de 1NPX correspond à un doublement de la concentration de protéine. Nous avons calculé l'HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; mesure de l'insulinorésistance) comme le produit du glucose à jeun (en mmol/l) et de l'insuline sérique (en $\mu\text{mol/l}$), divisé par 22,5. Nous avons recherché des variables associées au niveau d'ECA2 par régression linéaire progressive. Les variables continues et catégorielles incluses dans les

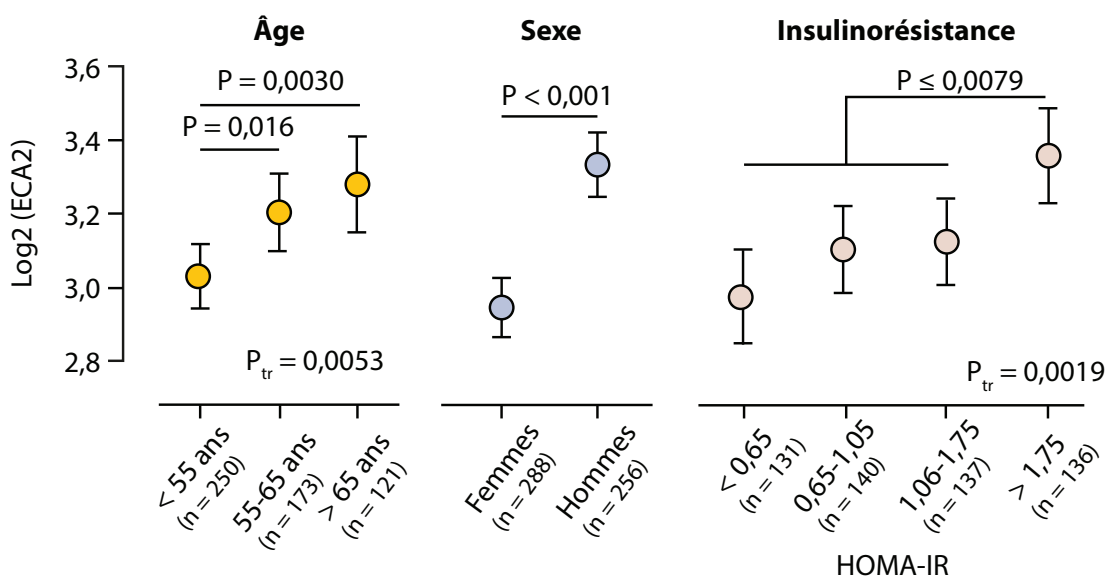
soient incluses et retenues dans les modèles de régression progressive a été fixée à 0,05. Pour illustrer davantage les associations statistiquement significatives, nous avons rapporté des estimations paramétriques multivariées corrigées (IC \pm 95%) de la concentration sérique d'ECA2 pour chaque variable catégorielle sélectionnée dans la régression linéaire progressive.

Résultats

Sur les 544 participants (âge moyen: $57 \pm 10,4$ ans; 52,9% de femmes),

Figure 1:

Analyse multivariée corrigée des concentrations sériques d'ECA2 (IC \pm 95) selon l'âge, le sexe et les quartiles d'HOMA-IR.



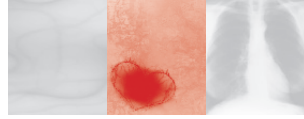
ECA2: enzyme de conversion de l'angiotensine 2; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; Ptr: P value for trend.

Méthodes

L'ECA2 sérique a été mesurée au moyen d'un PEA (*Proximity Extension immunoAssay*) multiplexe (panel Cardiovascular II, Olink Bioscience, Uppsala, Suède). Les niveaux d'ECA2 ont été exprimés en unités NPX (*Normalized Protein eXpression* - expression protéique normalisée), lesquelles ont été

modèles progressifs étaient le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), l'HOMA-IR, l'hypertension (oui/non), la pression artérielle systolique et la prise d'inhibiteurs de l'angiotensine (n = 27), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (n = 23) ou de bêtabloquants/diurétiques (n = 118). La valeur P à atteindre pour que les variables

274 (50,4%) étaient hypertendus. Parmi ceux-ci, 164 (30,2%) étaient sous traitement antihypertenseur. Les analyses de régression progressive multivariées ont mis en évidence une hausse indépendante et significative de la concentration sérique d'ECA2 chez les hommes et à mesure que l'âge et l'HOMA-IR augmentaient



CARDIOLOGIE

($P < 0,001$ pour ces variables). Il convient de noter que l'IMC et le statut d'hypertension n'étaient plus significatifs lorsque l'HOMA-IR a été ajoutée au modèle progressif ($P \geq 0,13$). En effet, les différences de niveau d'ECA2 s'expliquaient essentiellement par l'HOMA-IR (7,8%, $P < 0,0001$). Au total, 17,4% des différences d'ECA2 s'expliquaient par les variables anthropométriques sélectionnées (sexe et âge) et l'HOMA-IR. La figure 1 montre les niveaux d'ECA2 par sexe, catégorie d'âge et quartiles d'HOMA-IR. Les personnes appartenant au quatrième quartile de la distribution d'HOMA-IR présentaient un niveau d'ECA2 significativement plus élevé que les sujets des autres quartiles ($P \leq 0,0079$).

Conclusion

Globalement, dans la population générale, nous avons observé des niveaux d'ECA2 significativement plus élevés chez les hommes, les seniors (> 55 ans) et les personnes présentant une insulino-résistance. Nos observations sont conformes aux rapports cliniques relatifs à la sévérité des infections au SARS-CoV-2 chez les seniors, les hommes ainsi que les patients obèses et diabétiques (3). Dès lors, nous suggérons que le lien entre les caractéristiques anthropométriques et métaboliques, d'une part, et une infection sévère au SARS-CoV-2 peut, dans une certaine mesure, s'expliquer par des concentrations accrues d'ECA2, lesquelles peuvent refléter une expression plus élevée d'ECA2 dans les tissus et donc une sécrétion plus importante d'ECA2 par la membrane cellulaire. Dans notre cohorte, la prise d'inhibiteurs de l'ECA et d'antago-

nistes des récepteurs de l'angiotensine n'est pas apparue comme un facteur prédictif significatif du niveau d'ECA2 circulante, ce qui est conforme aux résultats d'une étude précédente menée dans une cohorte de patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique (5).

Nous suggérons que le lien entre les caractéristiques anthropométriques et métaboliques, d'une part, et une infection sévère au SARS-CoV-2 peut, dans une certaine mesure, s'expliquer par des concentrations accrues d'ECA2, lesquelles peuvent refléter une expression plus élevée d'ECA2 dans les tissus et donc une sécrétion plus importante d'ECA2 par la membrane cellulaire.

À notre connaissance, notre étude est la première à démontrer un lien direct entre l'ECA2 circulante et l'insulino-résistance (prédiabète) dans la population générale. Ces résultats concordent avec ceux d'études expérimentales et cliniques précédentes, qui avaient montré que l'ECA2 joue un rôle majeur dans l'homéostasie du glucose. Une augmentation significative de l'activité de l'ECA2 a, par exemple, été observée dans le sérum, le pancréas et le cœur de souris diabétiques non obèses, par rapport aux souris témoins (6). L'expression de la protéine ECA2 était également accrue dans les poumons et le cœur à un stade précoce du diabète (6). Une récente étude d'association pangénomique (GWAS pour *genome-wide*

association study) a également mis en évidence des associations entre le diabète de type 2, d'une part, et une surexpression de l'ECA2 dans les poumons et une élévation des concentrations plasmatiques d'ECA2, d'autre part (7). Park *et al.* ont montré que la concentration d'ECA2 dans l'urine est associée à l'intolérance au glucose ainsi qu'au diabète sucré de type 2 (8). Nous reconnaissons toutefois qu'il n'existe toujours aucune preuve convaincante d'un lien entre l'ECA2 circulante et la sévérité d'une infection au SARS-CoV-2 (9). Des travaux de recherche plus poussés devraient également permettre d'élucider les variantes génétiques du gène ECA2 et les stimuli environnementaux qui sont associés à une expression accrue de l'ECA2 ainsi qu'à une concentration sanguine plus élevée d'ECA2, et qui pourraient ainsi influencer l'issue d'une infection au SARS-CoV-2.

Références

1. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.
2. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
3. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Obesity: the "Achilles heel" for COVID-19? *Metabolism*. 2020 Apr 27; 154251. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251.
4. Cauwenberghs N, Ravassa S, Thijs L, et al. Circulating biomarkers predicting longitudinal changes in left ventricular structure and function in a general population. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2):e010430.
5. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1810-7.
6. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18:563.
7. Rao S, Lau A, So C.-H. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCoV: a mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1416-26.
8. Park SE, Kim WJ, Park SW, et al. High urinary ACE2 concentrations are associated with severity of glucose intolerance and microalbuminuria. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(2):203-10.
9. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14-20.

Praluent® 75mg & 150mg 2 stylos pré-remplis	P.P. 602,18€
Praluent® 75mg & 150mg 6 stylos pré-remplis	P.P. 1432,09€

HE SURVIVED A CV EVENT.* NOW PROTECT HIM FURTHER WITH PRALUENT.



PRALUENT® on top of maximally tolerated statins helps reduce the risk of cardiovascular events in patients with ASCVD. PRALUENT® significantly reduced MACE (primary endpoint) and is the only PCSK9i associated with a reduction in all-cause mortality (secondary endpoint) in a CV Outcomes trial.†

Choose PRALUENT® for your high CV risk patients with ASCVD

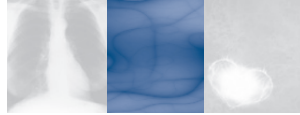
* Defined as hospitalised with an acute coronary syndrome (myocardial infarction or unstable angina).
† With only nominal statistical significance by hierarchical testing (HR 0.85, 95% CI: 0.73, 0.98).
1. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. *N Engl J Med*. 2018; doi:10.1056/NEJMoa1801174.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Praluent 75 mg/150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** 75 mg/ml, solution injectable. Chaque stylo pré-rempli à usage unique contient 75 mg/150 mg 23.4 ml de solution. Ailurocumab est un anticorps monoclonal humain de type Immunoglobuline G1 (IgG) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable (injection) en stylo pré-rempli. Solution limpide, incolore à jaune pâle.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES: Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte. Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire: - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie. Praluent est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque - en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats des études concernant les effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: Avant de débuter un traitement par Praluent, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte doit être éliminée (par ex. syndrome néphrotique, hypothyroïdie). La dose initiale habituelle de Praluent est de 75 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-C (> 60 %) peuvent démarrer le traitement à la dose de 150 mg une fois toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois toutes les 4 semaines (mensuellement) administrée par voie sous-cutanée. La dose de Praluent peut être ajustée individuellement en fonction des caractéristiques du patient telles que son taux de LDL-C avant traitement, son objectif thérapeutique et sa réponse au traitement. Les paramètres lipidiques peuvent être évalués 4 à 8 semaines après l'instauration ou l'ajustement posologique du traitement, la posologie pouvant alors être ajustée en fonction des résultats (augmentation ou diminution de la dose, le cas échéant). Si une réduction supplémentaire du cholestérol LDL est nécessaire chez les patients traités avec 75 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines (mensuellement), la posologie peut être ajustée à la dose maximale de 150 mg toutes les 2 semaines. En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible, puis reprendre le traitement selon le calendrier initial Populations particulières: Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Praluent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). Poids corporel: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids des patients. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Praluent est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Pour administrer la dose de 300 mg, effectuer consécutivement deux injections de 150 mg sur deux sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Praluent ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées. Praluent ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection. Après une formation sur la bonne technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de santé, le patient peut s'injecter lui-même Praluent ou un soignant ou un accompagnant peut le lui administrer.

Précautions à prendre avant la manipulation: Praluent doit être amené à température ambiante avant l'utilisation (Voir rubrique 6.6). Chaque stylo pré-rempli est à usage unique exclusivement. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Résumé du profil de sécurité: Dans dix essais contrôlés de phase 3 incluant des patients avec hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par Praluent étaient des réactions locales au site d'injection. Le seul effet indésirable identifié dans le cadre de l'étude ODYSSEY OUTCOMES (essai portant sur les résultats cardiovasculaires à long terme) a été une réaction au site d'injection. Le profil de sécurité dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES était conforme au profil global de sécurité décrit dans les essais contrôlés de phase 3. Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant le programme de phase 3. Tableau résumé des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par l'aïurocumab dans les études contrôlées poolées et/ou l'utilisation après commercialisation (voir tableau 1). Les fréquences de tous les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques ont été calculées en fonction de leur incidence dans les essais contrôlés de phase 3 poolés. Les effets indésirables sont présentés selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante: Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La fréquence des effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée car ils proviennent de déclarations spontanées. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'"indéterminée". Effets indésirables rapportés chez les patients traités par l'aïurocumab dans les études contrôlées et lors de l'utilisation après commercialisation: Affections du système immunitaire: Rare: hypersensibilité, vasculature d'hypersensibilité. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: symptômes des voies aériennes supérieures; Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: prurit. Rare: urticaire, eczéma nummulaire. Fréquence indéterminée: syndrome pseudo-grippal. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: réactions au site d'injection** - incluant principalement douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements, ** incluant érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité. Description de certains effets indésirables: Réactions locales au site d'injection: Des réactions locales au site d'injection, notamment érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité ont été rapportées chez 6,1 % des patients traités par l'aïurocumab versus 4,1 % dans le groupe contrôle (recevant des injections de placebo). La plupart des réactions au site d'injection étaient transitoires et de faible intensité. Les taux d'arrêt de traitement dû à des réactions locales au site d'injection étaient comparables entre les deux groupes (0,2 % dans le groupe aïurocumab versus 0,3 % dans le groupe contrôle). Dans l'étude de morbidité cardiovasculaire (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions au site d'injection ont aussi survenues plus fréquemment chez les patients traités par aïurocumab que chez les patients traités par placebo (3,8 % sous aïurocumab versus 2,1 % sous placebo). Réactions allergiques générales: Des réactions allergiques générales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe aïurocumab (8,1 % des patients) que dans le groupe contrôle (7,0 % des patients) principalement en raison d'une différence dans l'incidence du prurit. Les cas de prurit observés étaient généralement légers et transitoires. De plus, des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, l'eczéma nummulaire, l'urticaire et la vasculature d'hypersensibilité ont été rapportées dans les études cliniques contrôlées. (Voir rubrique 4.4). Dans l'étude de morbidité cardiovasculaire (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions allergiques générales étaient similaires chez les patients traités par aïurocumab et chez les patients traités par placebo (7,9 % sous aïurocumab, 7,8 % sous placebo). Aucune différence n'a été observée dans l'incidence du prurit. Populations particulières: Personnes âgées: Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées dans ce groupe d'âge. Dans les études contrôlées de phase 3 portant sur l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte, 1 158 patients (34,7%) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 65 ans, et 241 patients (7,2%) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 75 ans. Dans l'étude contrôlée de morbidité cardiovasculaire, 2 505 patients (26,5%) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 65 ans, et 493 patients (5,2%) traités par Praluent étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence significative quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation de l'âge. Étude du schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 4 semaines: Le profil de tolérance chez les patients traités avec 300 mg toutes les 4 semaines (mensuellement) était similaire au profil de tolérance décrit dans le programme d'études cliniques utilisant un schéma posologique avec une fréquence d'administration d'une fois toutes les 2 semaines, excepté pour un taux plus élevé de réactions locales au site d'injection. Les réactions locales au site d'injection ont été rapportées chez 16,6 % des patients du groupe recevant aïurocumab 300 mg toutes les 4 semaines et 7,9 % dans le groupe contrôle. Les patients du groupe recevant aïurocumab 300 mg toutes les 4 semaines recevaient alternativement des injections de placebo pour ne pas lever l'insu en regard de la fréquence des injections. En dehors des réactions locales au site d'injection (ISR) survenant après injection de placebo, la fréquence des ISR était de 11,8%. Le taux de sortie d'étude suite aux réactions au site d'injection a été de 0,7% dans le groupe 300 mg/toutes les 4 semaines versus 0% dans le groupe contrôle. Valeurs de LDL-C < 0,25 g/L (0,65 mmol/L): Dans l'ensemble des études cliniques les traitements hypolipémiants de fond n'ont pas pu être ajustés du fait du design des études. Le pourcentage de patients ayant atteint des valeurs de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l) dépendait à la fois du taux initial de LDL-C et de la dose d'aïurocumab. Dans un pool d'études contrôlées avec une dose initiale de 75 mg toutes les 2 semaines (Q2S) et augmentée à 150 mg Q2S si le taux de LDL-C du patient n'était pas < 70 mg/dl ou < 100 mg/dl (1,81 mmol/l ou 2,59 mmol/l); 29,3 % des patients dont le taux initial de LDL-C était < 100 mg/dl et 5,0 % des patients dont le taux initial de LDL-C était ≥ 100 mg/dl, traités par aïurocumab ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l). Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES la dose initiale d'aïurocumab était de 75 mg Q2S et était augmentée à 150 mg Q2S si le taux de LDL-C du patient n'était pas < 50 mg/dl (1,29 mmol/l); 54,8 % des patients dont le taux initial de LDL-C était < 100 mg/dl et 24,2 % des patients dont le taux initial de LDL-C était ≥ 100 mg/dl, traités par aïurocumab ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l). Bien qu'aucune conséquence défavorable de très faibles taux de LDL-C n'ait été identifiée dans le cadre des essais avec l'aïurocumab, les effets à long terme de taux très bas de LDL-C sont inconnus. Dans des études de génétique publiées, ainsi que dans des essais cliniques et observationnels avec des traitements hypolipémiants, une augmentation du risque de diabète de novo a été associée à des taux faibles de LDL-C. Immunogénicité/Anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibodies (ADA)): Dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, 5,5 % des patients traités par aïurocumab 75 mg et/ou 150 mg toutes les 2 semaines (Q2S) ont eu des anticorps anti-médicament (ADA) détectés après le début du traitement versus 1,6 % des patients traités par placebo, la plupart étaient transitoires. Des réponses ADA persistantes ont été observées chez 0,7 % des patients traités par aïurocumab et chez 0,4 % des patients traités par placebo. Des anticorps neutralisants (ACN) ont été détectés chez 0,5 % des patients traités par aïurocumab et chez < 0, % des patients traités par placebo. Les réponses ADA, y compris les anticorps neutralisants, avaient un titre faible et n'ont pas semblé avoir un impact clinique significatif sur l'efficacité ou la sécurité de l'aïurocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection chez les patients ayant présenté des ADA sous traitement, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'ADA (7,5% versus 3,6%). Les conséquences à long terme de la poursuite du traitement par aïurocumab en présence d'ADA sont inconnues. Dans un groupe de dix essais contrôlés versus placebo et versus substance active dans lesquels les patients étaient traités par aïurocumab 75 mg et/ou 150 mg Q2S, ainsi que dans une étude clinique distincte dans laquelle les patients étaient traités par aïurocumab 75 mg Q2S ou 300 mg toutes les 4 semaines (incluant certains patients dont la dose a été ajustée à 150 mg Q2S), l'incidence de détection d'ADA et d'ACN était similaire aux résultats de l'essai ODYSSEY OUTCOMES décrit ci-dessus. Les données d'immunogénicité sont fortement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du test visant à objectiver la présence d'anticorps anti-aïurocumab. Déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance - EUROSTATION II - place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@afagg-afmps.be - Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** sanofi-aventis groupe - 54 rue La Boétie - F - 75008 Paris - France **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/03/1031/001-002-003-007-008-009. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION:** 23 septembre 2015 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 11/03/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu



Une dysfonction vasculaire bien présente chez les personnes avec un diabète de type 1 pourtant indemnes de complications

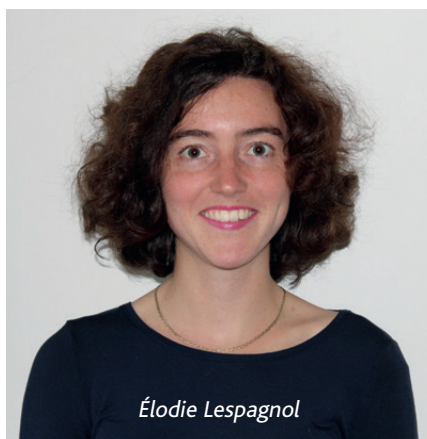
Élodie Lespagnol

Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS -
Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

À l'aube des complications vasculaires qui peuvent survenir de manière précoce chez les personnes qui souffrent d'un diabète de type 1, il est important de considérer la dysfonction endothéliale comme un des facteurs majeurs de risques de complications micro- et macrovasculaires futurs. La littérature sur la dysfonction endothéliale est très vaste mais parfois contradictoire et stipule qu'elle peut même être apparente lors de situations de la vie quotidienne comme l'exercice. Cette revue s'attache à explorer la dysfonction endothéliale qui peut être présente bien avant l'apparition de ces complications. Elle démontre également la complexité de l'évaluation de la fonction vasculaire et l'importance de l'exploration à la fois de l'endothélium et des muscles lisses vasculaires. Enfin, différents facteurs pouvant influencer l'apparition de cette dysfonction sont discutés.

Introduction

Les nombreuses variations glycémiques qui caractérisent le diabète de type 1 (DT1) peuvent entraîner, au long terme, des dommages à la fois microvasculaires, tels que la rétinopathie, la néphropathie et/ou la neuropathie autonome mais aussi, des séquelles macrovasculaires (cardiaques, périphériques et cérébrales) (1). Avant même l'apparition de ces complications à l'état clinique, dans le cas du DT1, la dys-



Élodie Lespagnol

fonction endothéliale peut apparaître très précocement dans l'histoire de la maladie (dès 3 à 5 ans après le début de la maladie). Par exemple, Jarvisalo et al. ont démontré que chez des jeunes enfants (âge: 11 ± 2 ans; durée du diabète: $4,4 \pm 2,9$ ans), 36% présentaient une dysfonction endothéliale subclinique (2). Cette dernière représente un des facteurs majeurs de risque de complications micro- et macrovasculaires futures dans le DT1 (3).

Ce qui est déjà connu à propos de ce topique:

L'hyperglycémie chronique est source de complications vasculaires dans le diabète de type 1 et est à l'origine de la dysfonction endothéliale présente aux prémices de la maladie.

Ce que l'article apporte de neuf:

Cette revue de la littérature permet d'explorer la dysfonction endothéliale dans le cadre du diabète de type 1 et d'évaluer, au travers de cette littérature dense et contradictoire à ce propos, la complexité de l'apparition et de l'examen de la dysfonction endothéliale.

La durée du diabète est un facteur important à prendre en compte, notamment pour tous les paramètres environnementaux et propres au diabète qui peuvent intervenir et influencer au cours de la vie. Wiltshire et al. constataient dans leur étude chez les enfants et adolescents avec un DT1 que même chez ceux qui avaient une plus faible durée de diabète, une dysfonction endothéliale était visible (4). Il existe un consensus scientifique pour affirmer que la dysfonction endothéliale peut apparaître dès la première décennie de diagnostic du diabète (5), voire même dans les 5 premières années (prévalence de 37,5%) (6).

La dysfonction endothéliale est donc vouée à être évaluée le plus tôt possible.

Définition de la dysfonction endothéliale

L'endothélium joue un rôle primordial dans l'homéostasie vasculaire. Sa capacité à répondre à des signaux chimiques mais également mécaniques en fait une véritable interface entre la circulation et le milieu intérieur. L'endothélium serait même considéré comme une glande endocrine, voire même un organe à part entière (7). Il est le lieu de sécrétion de diverses molécules impliquées dans la vasoréactivité. Un désé-

quilibre dans la sécrétion de ces substances entraîne une dysfonction endothéliale. En effet, la prépondérance de la libération des facteurs vasoconstricteurs par les cellules endothéliales au détriment des facteurs vasodilatateurs (notamment la diminution de la biodisponibilité en monoxyde d'azote (NO), principale molécule vasodilatatrice de notre organisme) constitue la définition même de la dysfonction endothéliale (8). La déplétion en NO affecte les activités multiples de l'endothélium et est le signe d'un phénotype dit «dysfonctionnel». Cette dysfonction endothéliale peut être assimilée à une trouble systémique puisqu'elle touche l'ensemble de l'arbre vasculaire. L'endothélium est ainsi aux prémices des maladies cardiovasculaires et sa dysfonction peut alors constituer un élément de dépistage intéressant de ces dernières.

Notons que, en langage scientifique courant, la mesure de la «dysfonction endothéliale» réfère finalement aux troubles de l'endothélium et/ou aux troubles des cellules musculaires lisses pour répondre aux substances générées par l'endothélium. Une manière de distinguer la fonction de l'endothélium de celle des muscles lisses vasculaires sous-jacents est de comparer les réponses à des stimuli censés être «endothélium-dépendants» à l'administration de donneurs directs de NO.

Analyse de la littérature sur la dysfonction vasculaire dans le diabète de type 1

La littérature est discordante quant à l'affirmation ou non de la présence de la dysfonction endothéliale ou du muscle lisse vasculaire chez les personnes qui présentent un DT1.

L'analyse systématique de la littérature qui a donné lieu à une méta-analyse à ce sujet par notre équipe (9) démontre bien une dysfonction à la fois au niveau de l'endo-

thélium (SMD -0,61 (95%CI: -0,79, -0,44)) mais également au niveau des muscles lisses vasculaires (SMD -0,32 (95% CI: -0,57, -0,07)) chez des personnes avec un DT1 cliniquement indemnes de complications vasculaires en comparaison à des personnes non diabétiques. Sur les 58 articles étudiant la dysfonction vasculaire, seules 21 études se sont intéressées à ces deux couches vasculaires. Toutefois, une dysfonction de ces dernières est considérée comme un prédictateur de l'athérosclérose a minima au même titre que l'altération au niveau de l'endothélium (10). Chez 406 adolescents souffrant d'un DT1, il a été mis en évidence une corrélation négative significative entre la mesure de NMD et la rigidité artérielle mesurée au niveau de l'intima et la média de l'aorte, un marqueur de risque athérosclérotique. Cette corrélation n'avait pas été retenue avec la FMD (*flow-mediated dilation*) (11).

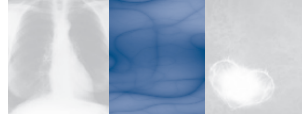
Il est donc important de considérer ces 2 lits vasculaires et de les évaluer dans la pratique clinique courante afin de compléter l'examen et alors agir précocement avant l'apparition de signe clinique de complications vasculaires.

Les facteurs pouvant influencer l'apparition d'une dysfonction endothéliale précoce

Le contrôle glycémique

L'hyperglycémie chronique est un des facteurs de risque du développement d'une dysfonction endothéliale et à terme un facteur de risque cardiovasculaire. Le contrôle glycémique est une des clés dans la prévention et le ralentissement du développement des complications vasculaires visibles précocement dans le DT1.

Ainsi, une corrélation inverse est souvent retrouvée entre l'HbA1c et la réponse vasodilatatrice suite à une stimulation à



MÉTABOLISME

l'acétylcholine (12, 13). De plus, une relation négative entre le pourcentage de FMD et l'HbA1c est visible (14, 15). Dans notre méta-analyse, nous avons clairement mis en évidence que plus l'HbA1c était grande, plus une dysfonction endothéliale était visible, ceci à la fois chez les adultes avec un DT1 indemnes de complications vasculaires (β -0,20; $P < 0,05$), mais également en particulier chez les enfants et adolescents avec un DT1 (β -0,43; $P < 0,01$) (9).

Dans le diabète de type 2, il a été montré qu'un bon contrôle glycémique pendant un an permettait d'améliorer la fonction microvasculaire (16).

En revanche, concernant le lien entre la fonction des muscles lisses vasculaires et l'HbA1c, la littérature est pauvre à ce sujet. Sorensen et al. (17) montraient, chez des adultes avec un DT1, que l'altération de la fonction de ces derniers au niveau macrovasculaire (NMD) étaient corrélée au degré d'hyperglycémie alors que Khan et al. ne montraient aucune association entre cette altération au niveau microvasculaire (réponse au SNP (nitropussiate de sodium)) et l'HbA1c chez des enfants, adolescents et jeunes adultes (12).

L'arrivée des CGM (*continuous glucose monitoring*) dans la pratique de soins a permis de mettre en lumière l'intérêt de monitorer au quotidien sa glycémie. En effet, la variabilité glycémique devient une notion importante qui prend toute sa place en diabétologie au travers des différents paramètres mesurés. **Hoffman et al. avaient démontré en 2013 que le port, pendant 72h, d'un CGM permettait de mettre en évidence qu'un mauvais contrôle glycémique de court et moyen terme était associé à une altération de la fonction endothéliale chez des adolescents avec un DT1**

indemnes de complications (18). De plus, une étude de 2016, toujours chez des adolescents, montraient que le port pendant 1 mois d'un CGM permettait de réduire les variabilités glycémiques et d'améliorer la fonction endothéliale (19).

Dyslipidémie

Dès le plus jeune âge, dans le cadre du DT1, il est constaté qu'une dyslipidémie s'installe. En effet, une augmentation de la concentration en HDL-C est visible (20). Bien que les HDL-C aient un rôle naturellement athéroprotecteur, dans le cadre d'un stress oxydant ambiant avec un taux de LDL oxydés important, les HDL-C sont plus vulnérables face aux dommages vasculaires dus au stress oxydant (21). Leur composition et leur fonction sembleraient altérées (21). À l'inverse des triglycérides, les HDL-C ne sont toutefois pas de très bons marqueurs des complications vasculaires observées dans le DT1. Néanmoins, nous avons remarqué qu'une concentration plus importante de triglycérides était déterminante dans la dysfonction des muscles lisses vasculaires (β -0,80; $P < 0,05$) chez les personnes avec un DT1 (9).

La littérature est encore contradictoire quant à une relative relation entre la dysfonction endothéliale et le profil lipidique.

Certains auteurs démontrent une corrélation négative entre la FMD et la concentration en LDL-C (5), d'autres n'observent pas de corrélation (15).

D'autre part, il est important de tenir compte des **LDL oxydés et glyqués**. En effet, la concentration en LDL oxydés semble être augmentée dans le cas d'un diabète de type 2 (22) mais aussi être prédictive d'une athérosclérose dans le DT1 (23). En outre, l'hyperglycémie chronique induirait une augmentation des LDL glyqués: cette hausse (trois fois supérieure dans un groupe

avec des personnes avec un diabète de type 2 par rapport à un groupe sans diabète) serait prédictrice de développement d'un diabète de type 2 et de complications, notamment rénales (24). Ces LDL glyquées seraient source de dysfonction endothéliale.

Pression artérielle

La dysfonction endothéliale ne peut être dissociée de troubles de la pression artérielle. Ainsi, il est démontré une augmentation de la pression artérielle systolique chez les personnes avec un DT1 et ceci très tôt, car cette augmentation est détectable dès l'enfance, même avec un bon contrôle glycémique (HbA1c: 7,7%) (25).

Cette augmentation de la pression systolique peut être visible lors d'un exercice maximal: les personnes avec un DT1 arrêtent l'exercice à une pression artérielle systolique plus importante que les personnes sans diabète et pourtant à une charge maximale moindre (26).

Enfin, au niveau macrovasculaire, la différence de moyennes entre les personnes avec un DT1 et les personnes non diabétiques de pression artérielle systolique et diastolique est inversement associée à l'altération de la fonction des muscles lisses vasculaires (β -0,13, $P < 0,001$ et β -0,20, $P < 0,01$ respectivement) (9).

L'évaluation de la fonction vasculaire

Différents facteurs entrant en jeu dans la mesure de la fonction vasculaire sont à prendre en considération afin de mieux comprendre les résultats discordants de la littérature quant à la présence ou non d'une dysfonction vasculaire dans le DT1.

Les méthodes d'évaluation

Depuis ces 30 dernières années, les méthodes de mesure de la fonction vasculaire se sont développées. Néanmoins, certaines

techniques restent encore du domaine de la recherche clinique et ne sont pas encore entrées dans les pratiques courantes hospitalières d'évaluation de la dysfonction endothéliale. Il est pourtant crucial de la détecter rapidement afin de pouvoir la prévenir et la ralentir via des moyens notamment non pharmacologiques. Pour l'heure, seule la méthode d'évaluation macrovasculaire par échographie-doppler est bien standardisée (27). Concernant la microcirculation, les méthodes sont diverses mais encore peu standardisées, très peu de recommandations ne sont disponibles à proprement parler; ce qui pâtit à l'analyse des éléments permettant au diagnostic, avec une grande hétérogénéité des résultats. On peut néanmoins relever l'article de Loader et al., qui révèle les différents protocoles de doses à utiliser lors d'une iontophorèse (mesure de la microcirculation) (28). Les techniques utilisées actuellement sont plus ou moins invasives et n'explorent pas toutes les mêmes territoires vasculaires. Cependant, le principe de base reste identique et ce quelle que soit la technique utilisée ou le site d'exploration (au niveau d'une artère ou d'un capillaire). En effet, les vaisseaux se dilateront tous en réponse à une hyperémie réactionnelle (vasodilatation flux-dépendante) ou en réponse à une substance pharmacologique vasodilatatrice ou encore à la chaleur, car médiés par l'action du NO et/ou autres molécules vasodilatatrices (29). Néanmoins, au niveau microcirculatoire, l'hétérogénéité de la perfusion contribue à la relative faible reproductibilité des techniques (30).

Les différents stimuli

L'augmentation du flux sanguin assimilé à une force mécanique crée un «*shear stress*», des forces de cisaillements, contre la paroi cellulaire et constitue le princi-

pal activateur de la libération du NO par l'endothélium. Ce *shear stress* peut être induit mécaniquement par la reperfusion suivant le relâchement d'une occlusion ou, plus physiologiquement, au cours de la réalisation d'un exercice. Néanmoins, il est important de noter que ces deux moyens permettent d'entraîner une augmentation des forces de cisaillement et ensuite une vasodilatation, qui ne sont pas exclusivement endothélium-dépendants. Les forces de cisaillement mettent en jeu à la fois des réactions chimiques (voie du NO et des prostaglandines activées) et une activation nerveuse.

En moyenne, dans le diabète de type 1, 64% et 70% des études démontrent une dysfonction vasculaire endothéliale dépendante micro- et macro-vasculaire respectivement, et seules 55% et 25% d'entre elles attestent d'une dysfonction des muscles lisses au niveau des vaisseaux étroits ou larges respectivement.

La libération du NO et de la prostacycline (PGI₂) est essentiellement visible dans les artères de conductance et lors d'une hyperémie post-ischémique alors que l'EDHF est principalement synthétisé dans les artères de résistance au cours de l'hyperémie induite par l'exercice (30). Le terme EDHF regroupe en réalité plusieurs voies ou facteurs, qu'ils soient électriques ou chimiques, qui impliquent des canaux voltage-dépendants. Parmi ces canaux, on retrouve principalement les canaux potassiques, dont la libération du potassium en dehors de la cellule engendre une hyperpolarisation et par conséquent la vasodila-

tation. De même, on retrouve des canaux potassiques-calcium dépendants de faible et de moyenne conductances au niveau de la cellule endothéliale.

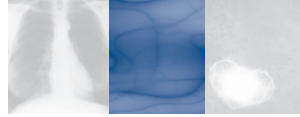
Enfin, il faut rappeler que le stimulus «exercice» va entraîner d'autres modifications, indépendamment des forces de cisaillement générées, telles que la libération par le muscle squelettique de substances vasoactives (comme l'adénosine, le K⁺...), qui participent également à la vasodilatation induite par l'exercice.

La chaleur est un stimulus utilisé pour mettre en évidence une dysfonction endothéliale. Généralement, une hyperémie peut être provoquée par un chauffage localisé de la peau. Au niveau de la zone d'intérêt chauffée, un pic hyperémique est observé, suivi d'un plateau. Ce pic est majoritairement dû à l'activation du récepteur TRPV1 localisé au niveau des nerfs sensitifs. Le plateau serait principalement l'effet de la sécrétion du NO mais également de l'EDHF via la voie des COX (cyclooxygénase) (30).

La fixation de neuromédiateurs circulants (acétylcholine, bradykinine...) au niveau de leurs récepteurs membranaires endothéliaux induit également une vasodilatation. Ces différentes molécules peuvent être injectées dans le cas d'une microdialyse intradermique ou déposées à la surface de la peau dans le cas d'une iontophorèse.

Conclusion

En moyenne, dans le diabète de type 1, 64% et 70% des études démontrent une dysfonction vasculaire endothéliale dépendante micro- et macro-vasculaire respectivement, et seules 55% et 25% d'entre elles attestent d'une dysfonction des muscles lisses au niveau des vaisseaux étroits ou larges respectivement (9). Malgré ces résultats significatifs (9), la littérature sur le



MÉTABOLISME

sujet n'est donc pas unanime, rappelant que l'étude de la dysfonction endothéliale est complexe et dépend de différents facteurs pouvant l'influencer, tels que des facteurs démographiques, du type de stimulus, du lieu de la mesure, ou encore de la méthode utilisée. Le nombre de sujets inclus peut également parfois limiter la puissance des

résultats. Le genre semblerait également influencer l'apparition de la dysfonction endothéliale. Les hommes seraient plus sujets à développer une dysfonction endothéliale (notamment au niveau macrocirculatoire i.e. FMD) plus précocement que les femmes (15). Notons également que la dysfonction endothéliale dans le diabète peut être le

résultat de la combinaison de plusieurs éléments tels que l'hyperglycémie ou encore le stress oxydant.

Il en découle qu'il est crucial de considérer la dysfonction vasculaire au niveau de ses deux territoires (l'endothélium et les muscles lisses vasculaires) aux prémices du DT1.

Références

1. Alberti KG, Zimmet PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15(7): 539-553. 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
2. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. (2004) Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 109(14): 1750-1755. 10.1161/01.CIR.0000124725.46165.2C
3. Woloszyn-Durkiewicz A, Mysliwiec M (2019) The prognostic value of inflammatory and vascular endothelial dysfunction biomarkers in microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 25(1): 28-35. 10.5114/pedm.2019.84710
4. Wiltshire EJ, Gent R, Hirte C, Pena A, Thomas DW, Couper JJ (2002) Endothelial dysfunction relates to folate status in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 51(7): 2282-2286
5. Singh TP, Groehn H, Kazmers A (2003) Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 41(4): 661-665. 10.1016/s0735-1097(02)02894-2
6. Ce GV, Rohde LE, da Silva AM, Punaes MK, de Castro AC, Bertoluci MC (2011) Endothelial dysfunction is related to poor glycemic control in adolescents with type 1 diabetes under 5 years of disease: evidence of metabolic memory. *J Clin Endocrinol Metab* 96(5): 1493-1499. 10.1210/jc.2010-2363
7. Bura-Rivière A. MG (2016) Maladies artérielles
8. Pomilio M, Mohn A, Verrotti A, Chiarelli F (2002) Endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15(4): 343-361. 10.1515/jpem.2002.15.4.343
9. Lespagnol E, Dauchet L, Pawlak-Chaouch M, et al. (2020) Early Endothelial Dysfunction in Type 1 Diabetes Is Accompanied by an Impairment of Vascular Smooth Muscle Function: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11: 203. 10.3389/fendo.2020.00203
10. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. (2009) Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 120(6): 502-509. 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864801
11. Maftei O, Pena AS, Sullivan T, et al. (2014) Early atherosclerosis relates to urinary albumin excretion and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes: Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial (AddIT). *Diabetes Care* 37(11): 3069-3075. 10.2337/dc14-0700
12. Khan F, Elhadd TA, Greene SA, Belch JJ (2000) Impaired skin microvascular function in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23(2): 215-220. 10.2337/diacare.23.2.215
13. Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH, et al. (1996) Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 94(6): 1276-1282
14. Babar GS, Zidan H, Widlansky ME, et al. (2011) Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34(3): 681-685. 10.2337/dc10-2134
15. Bruzzi P, Predieri B, Patianna VD, et al. (2014) Longitudinal evaluation of endothelial function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. *Pediatr Int* 56(2): 188-195. 10.1111/ped.12220
16. Jaap AJ, Pym CA, Seemark C, Shore AC, Tooke JE (1995) Microvascular function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes: improved vasodilation after one year of good glycaemic control. *Diabet Med* 12(12): 1086-1091. 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00425.x
17. Sorensen VR, Mathiesen ER, Clausen P, Flyvbjerg A, Feldt-Rasmussen B (2005) Impaired vascular function during short-term poor glycaemic control in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 22(7): 871-876. 10.1111/j.1464-5491.2005.01543.x
18. Hoffman RP, Dye AS, Huang H, Bauer JA (2013) Effects of glucose control and variability on endothelial function and repair in adolescents with type 1 diabetes. *ISRN Endocrinol* 2013: 876547. 10.1155/2013/876547
19. Jamiolkowska M, Jamiolkowska I, Luczynski W, Tolwinska J, Bossowski A, Glowinska Olszewska B (2016) Impact of Real-Time Continuous Glucose Monitoring Use on Glucose Variability and Endothelial Function in Adolescents with Type 1 Diabetes: New Technology--New Possibility to Decrease Cardiovascular Risk? *J Diabetes Res* 2016: 4385312. 10.1155/2016/4385312
20. Eltayeb AA, Ahmad FA, Sayed DM, Osama AM (2014) Subclinical vascular endothelial dysfunctions and myocardial changes with type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 35(6): 965-974. 10.1007/s00246-014-0883-9
21. Persegol L, Foissac M, Lagrost L, et al. (2007) HDL particles from type 1 diabetic patients are unable to reverse the inhibitory effect of oxidized LDL on endothelium-dependent vasorelaxation. *Diabetologia* 50(11): 2384-2387. 10.1007/s00125-007-0808-8
22. Motamed M, Nargesi AA, Heidari B, Mirmiranpour H, Esteghamati A, Nakhjavani M (2016) Oxidized Low-Density Lipoprotein (ox-LDL) to LDL Ratio (ox-LDL/LDL) and ox-LDL to High-Density Lipoprotein Ratio (ox-LDL/HDL). *Clin Lab* 62(9): 1609-1617. 10.7754/Clin.Lab.2016.150412
23. Hunt KJ, Baker N, Cleary P, et al. (2013) Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 231(2): 315-322. 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.027
24. Siddiqui K, George TP, Nawaz SS, Yaslam M, Almogbel E, Al-Rubeaan K (2019) Significance of glycated LDL in different stages of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr* 13(1): 548-552. 10.1016/j.dsx.2018.11.023
25. Schwab KO, Doerfer J, Krebs A, et al. (2007) Early atherosclerosis in childhood type 1 diabetes: role of raised systolic blood pressure in the absence of dyslipidaemia. *Eur J Pediatr* 166(6): 541-548. 10.1007/s00431-007-0440-0
26. Matteucci E, Rosada J, Pinelli M, Giusti C, Giampietro O (2006) Systolic blood pressure response to exercise in type 1 diabetes families compared with healthy control individuals. *J Hypertens* 24(9): 1745-1751. 10.1097/01.hjh.0000242398.60838.5d
27. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39(2): 257-265. 10.1016/s0735-1097(01)01746-6
28. Loader J, Roustit M, Taylor F, et al. (2017) Assessing cutaneous microvascular function with iontophoresis: Avoiding non-specific vasodilation. *Microvasc Res* 113: 29-39. 10.1016/j.mvr.2017.04.006
29. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. (2012) The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 126(6): 753-767. 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245
30. Roustit M, Cracowski JL (2013) Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci* 34(7): 373-384. 10.1016/j.tips.2013.05.007



Aliments ultra-transformés et santé: que dit la littérature scientifique?

Stefanie Vandevijvere

Sciensano, Service Mode et vie et maladies chroniques, Bruxelles

Ces dernières années, l'existence d'un lien entre, d'une part, notre santé et la qualité nutritionnelle de notre alimentation et, d'autre part, la transformation des aliments, et plus spécifiquement son type, son intensité et son but, est de plus en plus souvent évoquée. La littérature scientifique et les médias accordent une attention croissante aux aliments qualifiés d'«ultra-transformés». Les aliments ultra-transformés sont décrits comme des formules industrielles, généralement réalisées à partir de nombreux ingrédients. Ils ont pour caractéristiques d'être faciles à consommer, stables et quasi addictifs. D'ailleurs, les aliments ultra-transformés représentent plus de 50% de l'apport énergétique global dans certains pays à revenu élevé. Il a été montré qu'une exposition à des aliments ultra-transformés pouvait être reliée à différentes maladies chroniques. Par ailleurs, la consommation d'aliments ultra-transformés est associée à des régimes alimentaires peu sains, ainsi qu'au surpoids et à l'obésité. Les autorités sanitaires recommandent d'éviter autant que possible les aliments ultra-transformés. Toutefois, des mesures structurelles seront nécessaires pour améliorer l'accès à des aliments et des plats savoureux, abordables et peu transformés.

Introduction

Ces dernières années, l'existence d'un lien entre, d'une part, notre santé et la qualité nutritionnelle de notre alimentation et, d'autre part, la transformation des aliments, et plus spécifiquement son type, son intensité et son but, est de plus en plus souvent évoquée (1). La littérature scientifique et les médias accordent une attention croissante aux aliments qualifiés d'«ultra-transformés».

Que sont les aliments ultra-transformés?

En 2009, une étude épidémiologique a permis à un groupe de recherche brésilien, dirigé par le Pr Carlos Monteiro, d'arriver à

la conclusion suivante (2): *«Les principaux facteurs, dans l'étude de l'alimentation et de la santé, ne sont pas les nutriments ou les aliments, mais bien le traitement subi par ces aliments et les nutriments qu'ils contiennent naturellement avant leur achat et leur consommation.»*

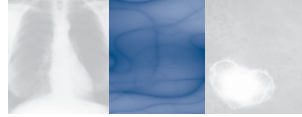
Les principaux facteurs, dans l'étude de l'alimentation et de la santé, ne sont pas les nutriments ou les aliments, mais bien le traitement subi par ces aliments et les nutriments qu'ils contiennent naturellement avant leur achat et leur consommation.

Sur la base de ces constatations, un nouveau système de classification a été établi. La **classification NOVA** répartit les aliments en 4 catégories selon la nature, l'importance et l'objectif des processus industriels qu'ils subissent (**Tableau 1**). Il existe différents systèmes de classification pour déterminer le «degré de transformation» de la nourriture, mais la classification NOVA est actuellement et de loin la plus utilisée et la plus étudiée dans la littérature scientifique.

Les aliments ultra-transformés sont décrits comme des formules industrielles, généralement réalisées à partir de nombreux ingrédients (5 ou plus). Ces ingrédients peuvent être du sucre, des huiles,

Tableau 1:
Répartition des aliments selon la classification NOVA.

Classe	Nom	Définition	Exemples
1	Aliments peu ou non transformés	<p>Non transformés: parties comestibles des végétaux (comme les fruits, les feuilles, les tiges, les graines, les racines) ou des animaux (comme la viande, les œufs, le lait), ainsi que des champignons, des algues et l'eau.</p> <p>Peu transformés: aliments non transformés qui sont modifiés par des procédés visant par exemple à éliminer les parties non comestibles ou non désirées, à sécher, à écraser, à presser, à moulin, à fractionner, à étuver, à éplucher, à filtrer, à griller, à cuire par ébullition, à pasteuriser, à refroidir, à congeler, à emballer (sous vide) ou à procéder à la fermentation non alcoolique. Et autres méthodes qui n'ajoutent pas de sel, de sucre, d'huiles, de graisses ou d'autres nutriments à l'aliment d'origine.</p>	<p>Fruits et légumes frais, pressés, réfrigérés, surgelés ou séchés; céréales (p. ex. riz blanc ou complet, grains ou épis de maïs, blé); légumineuses p. ex. haricots, lentilles et pois chiches; racines et tubercules riches en amidon (p. ex. pommes de terre, patates douces et cassave); champignons frais ou séchés; viande, volaille, poisson et fruits de mer, entiers ou sous la forme de steaks, filets et autres parties; œufs frais, en poudre, réfrigérés ou surgelés; lait frais, en poudre ou pasteurisé; jus de fruits ou de légumes frais ou pasteurisés (sans sucres ajoutés, édulcorants ou arômes); gruau, flocons ou farine de maïs, froment, avoine ou cassave; graines et noix (sans sel ou sucre ajouté); épices et aromates utilisés dans des préparations culinaires (p. ex. thym, origan, menthe, poivre, clou de girofle et cannelle), entiers ou en poudre, frais ou séchés; yaourt classique frais ou pasteurisé; thé, café et eau potable.</p>
2	Ingrédients culinaires transformés	<p>Ces substances sont directement obtenues à partir des aliments du groupe 1 ou de la nature par le biais de processus industriels comme le pressage, le centrifugeage, le raffinage et l'extraction.</p> <p>Ces ingrédients sont utilisés pour préparer, assaisonner et cuire les aliments du groupe 1.</p> <p>Ils sont susceptibles de contenir des additifs dans le but de conférer une plus longue durée de conservation au produit, d'en préserver les propriétés d'origine ou d'éviter la propagation de micro-organismes.</p>	<p>Huiles végétales extraites de graines, de noix ou de fruits (p. ex. olives); beurre et saindoux issu du lait et de la viande de porc; sucre et mélasse issus de la canne à sucre ou de la betterave; miel ou sirop d'érable; amidon du maïs et d'autres végétaux; huiles végétales enrichies en antioxydants; sel, sel marin et sel de table avec absorbeurs d'humidité.</p> <p>Produits composés ici du groupe 2, comme le beurre salé et les produits du groupe 2 auxquels ont été ajoutés des vitamines ou des minéraux, comme le sel iodé.</p>
3	Aliments transformés	<p>Produits obtenus par l'ajout de sel, d'huile, de sucre ou d'autres ingrédients du groupe 2 à des aliments du groupe 1, par l'utilisation de méthodes de conservation comme la mise en conserve, la mise en bouteille ou, dans le cas du pain et du fromage p. ex., l'utilisation d'une fermentation non alcoolique.</p> <p>Ici, des processus et des ingrédients sont développés afin de conférer une plus longue durée de conservation aux aliments du groupe 1 et de les rendre plus agréables, en modifiant ou en améliorant leurs qualités sensorielles. Ils sont susceptibles de contenir des additifs, dans le but de prolonger la durée de conservation du produit, d'en préserver les propriétés d'origine ou d'éviter la propagation de micro-organismes.</p>	<p>Légumes et légumineuses en conserve; graines et noix salées ou sucrées; viande et poisson salé, séché ou fumé; poisson en conserve (avec ou sans conservateurs ajoutés); fruits au sirop (avec ou sans antioxydants ajoutés); fromage et pain frais non emballé.</p>
4	Aliments ultra-transformés	<p>Formulations réalisées majoritairement ou intégralement à base d'ingrédients industriels, par le biais d'une série de processus industriels nécessitant une technologie et des dispositifs avancés (d'où le qualificatif «ultra-transformés»). Ces processus incluent le fractionnement d'aliments entiers en substances, la modification chimique de ces substances, l'assemblage de substances modifiées et non modifiées à l'aide de techniques industrielles comme l'extrusion, l'utilisation d'additifs à différents stades de la production qui ont p.ex. pour objectif de donner meilleur goût au produit final ou de le rendre hyperdigeste, et des emballages avancés généralement à base de plastique et d'autres matériaux synthétiques.</p> <p>Les ingrédients utilisés sont notamment le sucre, les huiles, les graisses ou le sel, généralement combinés; des fibres et des nutriments peu ou pas utilisés en cuisine au quotidien, comme le sirop de glucose ou de fructose, les huiles hydrogénées ou estérifiées et les isolats de protéines; des additifs destinés à rendre le produit final plus savoureux ou plus attrayant comme des arômes, des exhausteurs de goût, des colorants, des émulsifiants et des édulcorants, des épaississants et des antimoussants, des substances de charge, des substances gazeuses, moussantes, liantes et lustrantes; et des additifs qui confèrent une plus longue durée de conservation au produit, préservent ses propriétés d'origine ou préviennent la propagation de micro-organismes.</p>	<p>Divers produits prêts à l'emploi comme les boissons gazeuses, les en-cas emballés sucrés ou salés, le chocolat, les bonbons, la glace, les pains de fabrication industrielle, les margarines et autres produits à tartiner, les biscuits, les pâtisseries, les gâteaux et les mélanges pour cake, les céréales pour petit-déjeuner, les barres de céréales et énergétiques, les boissons énergétiques, les boissons lactées, le yaourt et les boissons aux fruits, les boissons au cacao, les sauces prêtes à l'emploi.</p> <p>Divers produits «prêts à réchauffer», dont les gâteaux, les pâtes et les pizzas préparées; les «nuggets» et les «sticks» de volaille et de poisson, les saucisses, les hamburgers, les hotdogs et autres produits reconstitués à base de viande; les soupes, nouilles et desserts «instantanés» emballés et en poudre.</p> <p>Alimentation pour nourrissons, lait de suite, autres produits pour bébé; produits «de santé» et «de régime» comme les substituts de repas sous la forme de shakes et de poudres.</p>



MÉTABOLISME

des graisses, du sel, des antioxydants, des stabilisateurs et des conservateurs, qui sont également utilisés pour la production d'aliments transformés (groupe 3 de la classification NOVA). Font partie des ingrédients uniquement utilisés dans des produits ultra-transformés (et donc pas dans des aliments transformés) des substances directement extraites d'aliments, comme la caséine, le lactose, le lactosérum et le gluten, ainsi que des substances issues du traitement de composants alimentaires, comme des huiles hydrolysées et des protéines, l'isolat de protéine de soja, la maltodextrine, le sucre inverti et le sirop de glucose-fructose.

Les aliments ultra-transformés contiennent généralement aussi des **additifs** destinés à rendre le produit final plus savoureux ou plus attrayant, comme des arômes, des exhausteurs de goût, des colorants, des émulsifiants et des édulcorants, des épaississants et des antimoussants, des substances de charge, des substances gazeuses, moussantes, liantes et lustrantes, ainsi que des additifs qui confèrent une plus longue durée de conservation au produit, préservent ses propriétés d'origine ou préviennent la propagation de micro-organismes.

Pour les fruits et les légumes frais, le verdict est bien sûr rapide, mais il y a également des aliments pour lesquels il est moins évident de savoir s'ils sont ou non ultra-transformés. Le pain emballé de fabrication industrielle en est un exemple. Les pains de fabrication industrielle uniquement réalisés à base de farine de froment, d'eau, de sel et de levure sont des aliments transformés (groupe 3 de la classification NOVA), tandis que les pains dont la liste d'ingrédients contient également des émulsifiants ou des colorants sont qualifiés d'ultra-transformés (groupe 4 de la classification NOVA).

Les aliments ultra-transformés ont pour caractéristiques d'être faciles à consommer, stables et quasi addictifs. Ils font souvent l'objet de publicités destinées aux enfants ou affichent des emballages attrayants. Le marketing alimentaire a une influence sur les préférences alimentaires, les achats et la consommation, notamment chez les enfants (3). Par rapport aux aliments peu ou non transformés, les aliments ultra-transformés affichent généralement une densité nutritionnelle inférieure, une densité énergétique supérieure et un moindre coût par calorie (4).

Par rapport aux aliments peu ou non transformés, les aliments ultra-transformés affichent généralement une densité nutritionnelle inférieure, une densité énergétique supérieure et un moindre coût par calorie.

Les aliments ultra-transformés représentent plus de 50% de l'apport énergétique global dans certains pays à revenu élevé, comme les États-Unis (5, 6) (jusqu'à 65% de l'apport énergétique total chez les enfants) et le Canada (7), et leur consommation augmente rapidement dans les pays à revenu moyen (8-10). En 15 ans (2002-2016), la vente en gros d'aliments ultra-transformés a augmenté de 67,3% en Asie du Sud et du Sud-Est, de 57,6% en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, tandis que la vente en gros de boissons ultra-transformées a augmenté de 120,0% en Asie du Sud et du Sud-Est et de 70,7% en Afrique (11).

Lien avec la santé

La consommation d'aliments ultra-transformés est associée à des régimes alimentaires peu sains (12-14), ainsi qu'au surpoids et à l'obésité (11, 15-17). Lors d'une récente étude contrôlée et randomisée, Hall et ses collègues ont examiné si

les aliments ultra-transformés avaient une influence sur l'apport énergétique auprès de 20 adultes. Les sujets ont été randomisés en 2 groupes: ces groupes ont reçu pendant 2 semaines soit un «régime ultra-transformé» soit un «régime non transformé» (conformément à la classification NOVA), immédiatement suivi de l'autre régime pendant les 2 semaines consécutives. Les repas proposés dans les 2 groupes contenaient toujours la même quantité de calories, de macronutriments, de sucres, de sel et de fibres alimentaires. Les participants ont reçu pour instruction de manger autant ou aussi peu qu'ils le souhaitaient (prise ad libitum). L'apport énergétique semblait en moyenne supérieur de 508kcal (± 106 , $p = 0,0001$) par jour dans le cas du «régime ultra-transformé», caractérisé par une consommation accrue de glucides (280 ± 54 kcal/jour; $p < 0,0001$) et de matières grasses (230 ± 53 kcal/jour; $p = 0,0004$), mais exempte de protéines (-2 ± 12 kcal/jour; $p = 0,85$). Des variations de poids étaient en forte corrélation avec l'apport énergétique ($r = 0,8$, $p < 0,0001$), puisque les participants ont pris $0,8 \pm 0,3$ kg ($p = 0,01$) pendant le «régime ultra-transformé» et ont perdu $1,1 \pm 0,3$ kg ($p = 0,001$) pendant le «régime non transformé». Les auteurs en ont conclu que limiter la consommation d'aliments ultra-transformés pouvait être une stratégie efficace pour la prévention et le traitement de l'obésité (18).

Il est nécessaire que les résultats à long terme soient étudiés de manière plus approfondie afin de confirmer les résultats de cette étude d'une ampleur ($n = 20$) et d'une durée plutôt limitées.

Une revue récente, englobant 43 études, a permis de constater qu'une exposition à des aliments ultra-transformés pouvait être reliée à différentes maladies chroniques (19). Chez les adultes, il s'agissait

notamment de cancer, de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires, de syndrome de l'intestin irritable, de dépression et d'une mortalité accrue. Chez les enfants et les adolescents, il s'agissait notamment de risques cardiométaboliques et d'asthme. La plupart des observations ont été déduites d'études observationnelles (19). Dans différentes études prospectives, un apport accru d'aliments ultra-transformés dans le régime a été mis en lien avec une augmentation du risque de symptômes dépressifs (20, 21), de mortalité (22), de cancer (23, 24) et de maladies cardiovasculaires (25). La plupart des études concernent des études de cohorte et des données observationnelles. D'autres études contrôlées et randomisées sont nécessaires pour confirmer les effets négatifs pour la santé d'une alimentation ultra-transformée.

Chiffres actuels de la consommation en Belgique

Les enquêtes nationales de consommation alimentaire (26) ont permis d'examiner la part d'aliments ultra-transformés dans l'alimentation des enfants, adolescents et adultes en Belgique (14). Au cours de la période 2014-2015, près d'un tiers (29,9%) de l'apport énergétique quotidien en Belgique provenait d'aliments ultra-transformés. Il s'agissait principalement de viande transformée, de gâteaux et pâtisseries, de biscuits et de boissons rafraîchissantes. Outre l'apport absolu en aliments ultra-transformés, l'existence d'un lien éventuel avec la qualité globale de l'alimentation a été examinée. Il en est ressorti qu'une consommation plus importante d'aliments ultra-transformés pouvait être rattachée à une alimentation de moindre qualité (consommation de fruits et légumes moins importante et apports supérieurs en sel et en acides gras saturés). Inversement, une alimentation de meilleure qualité peut également être associée à une

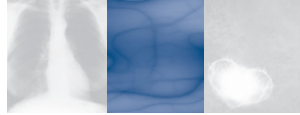
consommation plus importante d'aliments peu ou non transformés (14). Une étude récente révèle également que les régimes alimentaires en Belgique présentant une part supérieure d'aliments ultra-transformés sont significativement meilleur marché et que ceux présentant une part supérieure d'aliments non traités sont significativement plus chers (27).

Politique alimentaire

Quelques pays, comme le Brésil (28), l'Uruguay (29) et le Canada (30), englobent le concept d'aliments ultra-transformés dans leurs recommandations alimentaires. En Belgique, l'alimentation ultra-transformée est intégrée dans les conseils de la pyramide alimentaire en Flandre. L'un des trois points de départ de la pyramide alimentaire introduite en 2017 est d'éviter autant que possible les aliments ultra-transformés. Toutefois, des mesures structurelles (c.-à-d. la reformulation intégrale de l'alimentation au lieu d'une reformulation basée sur les nutriments, des taxes et des subsides) seront nécessaires pour améliorer l'accès à des aliments et des plats savoureux, abordables et peu transformés (31).

Referenties

1. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac J-C, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019;22(5):936-41.
2. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, Moubarac J-C, Jaime P, Martins AP, et al. NOVA. The star shines bright. *World Nutrition.* 2016;7(1-3):28-38.
3. Boyland EJ, Nolan S, Kelly B, Tudur-Smith C, Jones A, Halford JC, et al. Advertising as a cue to consume: a systematic review and meta-analysis of the effects of acute exposure to unhealthy food and nonalcoholic beverage advertising on intake in children and adults. *Am J Clin Nutr.* 2016 Feb;103(2):519-33.
4. Gupta S, Hawk T, Aggarwal A, Drewnowski A. Characterizing Ultra-Processed Foods by Energy Density, Nutrient Density, and Cost. *Front Nutr.* 2019;6:70.
5. Neri D, Martinez-Steele E, Monteiro CA, Levy RB. Consumption of ultra-processed foods and its association with added sugar content in the diets of US children, NHANES 2009-2014. *Pediatr Obes.* 2019;14(12):e12563.
6. Martinez Steele E, Baraldi LG, Louzada ML da C, Moubarac J-C, Mozaffarian D, Monteiro CA. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016 Mar 9;6(3):e009892.
7. Moubarac J-C, Martins APB, Claro RM, Levy RB, Cannon G, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: Evidence from Canada. *Public Health Nutr.* 2013 Dec;16(12):2240-8.
8. Martins APB, Levy RB, Claro RM, Moubarac J-C, Monteiro CA. Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). *Rev Saude Publica.* 2013 Aug;47(4):656-65.
9. Marrón-Ponce JA, Flores M, Cediel G, Monteiro CA, Batis C. Associations between Consumption of Ultra-Processed Foods and Intake of Nutrients Related to Chronic Non-Communicable Diseases in Mexico. *J Acad Nutr Diet.* 2019;19(11):1852-65.
10. Baker P, Friel S. Food systems transformations, ultra-processed food markets and the nutrition transition in Asia. *Global Health.* 2016 03;12(1):80.
11. Vandevijvere S, Jaacks LM, Monteiro CA, Moubarac J-C, Girling-Butcher M, Lee AC, et al. Global trends in ultraprocessed food and drink product sales and their association with adult body mass index trajectories. *Obes Rev.* 2019;20 Suppl 2:10-9.
12. Martínez Steele E, Popkin BM, Swinburn B, Monteiro CA. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Popul Health Metr.* 2017 14;15(1):6.
13. Moubarac J-C, Batal M, Louzada ML, Martínez Steele E, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite.* 2017 01;108:512-20.
14. Vandevijvere S, De Ridder K, Fiolet T, Bel S, Tafforeau J. Consumption of ultra-processed food products and diet quality among children, adolescents and adults in Belgium. *Eur J Nutr.* 2019 Dec;58(8):3267-78.
15. Costa CS, Del-Ponte B, Assunção MCF, Santos IS. Consumption of ultra-processed foods and body fat during childhood and adolescence: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2018 Jan;21(1):148-59.
16. Mendonça R de D, Pimenta AM, Gea A, de la Fuente-Arrillaga C, Martínez-González MA, Lopes ACS, et al. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1433-40.
17. Monteiro CA, Moubarac J-C, Levy RB, Canella DS, Louzada ML da C, Cannon G. Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries. *Public Health Nutr.* 2018 Jan;21(1):18-26.
18. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* 2019 02;30(1):67-77.e3.
19. Elizabeth L, Machado P, Zinöcker M, Baker P, Lawrence M. Ultra-Processed Foods and Health Outcomes: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020 Jul;12(7):1955.
20. Gómez-Donoso C, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Gea A, Mendonça R de D, Lahortiga-Ramos F, et al. Ultra-processed food consumption and the SUN project of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Inference. *Eur J Nutr.* 2020 Apr;59(3):1093-103.
21. Adijbade M, Julia C, Allès B, Touvier M, Lemogne C, Srour B, et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Med.* 2019 15;17(1):78.
22. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insauti H, López-García E, Graciari A, Ordoñas JM, Banegas JR, et al. Consumption of Ultra-Processed Foods and Mortality: A National Prospective Cohort in Spain. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(11):2178-88.
23. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ.* 2018 14;360:k322.
24. Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, Mendonça R de D, de la Fuente-Arrillaga C, Gómez-Donoso C, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ.* 2019 29;365:11949.
25. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ.* 2019 29;365:11451.
26. De Ridder K, Bel S, Brocatus L, Tafforeau J. Voedselconsumptiepeiling 2014-2015. Rapport 4. De consumptie van voedingsmiddelen en de inname van voedingsstoffen. [Internet]. Brussels: Sciensano; 2016. Available from: https://fcs.viv-isb.be/nl/Gedeelde%20%20documenten/NEDERLANDS/Rapport_1_NL+.pdf
27. Vandevijvere S, Pedroni C, De Ridder K, Castetbon K. The cost of diets according to their caloric share of ultra-processed food products among Belgian children, adolescents and adults. Under Review.
28. Bortolini CA, Moura AL de P, de Lima AMC, Moreira H de OM, Medeiros O, Diefenthaler ICM, et al. [Food guides: a strategy to reduce the consumption of ultra-processed foods and prevent obesity] Guias alimentarias: estrategia para reducir el consumo de alimentos ultraprocesados y prevenir la obesidad. *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43:e59.
29. Ministerio de Salud Pública. Food-based dietary guidelines - Uruguay [Internet]. 2016. Available from: <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/uruguay/en/>
30. Government of Canada. Canada's food guide 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://food-guide.canada.ca/en/>
31. Adams J, Hofman K, Moubarac J-C, Thow AM. Public health response to ultra-processed food and drinks. *BMJ.* 2020 Jun 26;369:m2391.



Il n'est jamais trop tard pour apprendre à (bien) lire...

Le questionnaire – partie 2: Comment le développer?

Charlotte Beudart, Médéa Locquet, Olivier Bruyère

Unité de soutien méthodologique en épidémiologie et en biostatistiques, CHU Sart Tilman, ULg

Lors du précédent épisode de notre série épidémiologique (*Le questionnaire – partie 1: Comment l'utiliser?*), nous avons contextualisé une recherche qui s'intéressait à l'impact psychologique et émotionnel du Covid-19 chez le personnel médical travaillant aux soins intensifs et urgences. Les chercheurs avaient donc interrogé la littérature et avaient constaté qu'il n'existait pas de questionnaire spécifique répondant à leurs objectifs de recherche. En effet, cette pandémie étant une première mondiale, aucune recherche n'avait déjà été menée dans cette thématique auparavant. Ils avaient donc décidé de se lancer dans un travail scientifique consistant à développer ce questionnaire.



Charlotte Beudart



Médéa Locquet



Olivier Bruyère

Ce questionnaire, comment le développer?

Il n'existe pas de recommandation consensuelle concernant le développement de questionnaire. Il ne s'agit pas de se lancer seul dans le développement d'un questionnaire en considérant son expertise clinique comme seul moteur de génération de questions pertinentes. Une équipe de recherche sous forme d'un groupe de travail comprenant des experts de la thématique doit être développée. À ce jour,

les guidelines développées par le groupe «*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life group*» de 2011 (1) restent la source scientifique la plus complète à utiliser pour développer un questionnaire. Ces guidelines définissent 4 phases: le développement des items, la construction de l'échelle, le prétest de l'échelle à un échantillon limité de la population et l'administration de l'échelle à un plus large échantillon afin de procéder à sa validation.

Première phase: la génération des items

La phase de génération des items devra être faite selon **3 méthodes** différentes.

En tout premier lieu, il conviendra de réaliser une **revue**, de préférence systématique, de la littérature sur la thématique. Ainsi, à l'aide de bases de données bibliographiques, telles que Medline (PubMed), les chercheurs veilleront à identifier d'autres questionnaires ayant un construit similaire,

même s'il ne s'agit pas exactement de la même population de recherche ou de la même situation clinique. Au-delà de cette recherche de questionnaires existants, les chercheurs veilleront également à identifier des études originales ayant récolté des données semblables afin d'identifier un maximum d'items pouvant composer la nouvelle échelle qu'ils cherchent à développer.

Ensuite, les chercheurs réaliseront des **entretiens** individuels ou des entretiens focalisés **avec la population cible**, par exemple ici le personnel médical d'unités de soins intensifs et urgences, afin de recueillir des données qualitatives pouvant enrichir la liste d'items obtenus dans la littérature. Cette phase est essentielle, car impliquer la population elle-même dans la propre construction du questionnaire permet d'assurer ce que l'on appelle une «validité de contenu» à ce dernier. Il faudra veiller à ce que la population incluse dans cette étape soit bien représentative de la population à l'étude. Une fois ces deux parties réalisées, il conviendra également d'**interviewer des experts** dans la thématique afin de retravailler, compléter et valider la liste d'items ainsi obtenue. Selon les objectifs de la recherche et la thématique de la recherche, le nombre d'items obtenus à cette étape peut considérablement varier, s'étendant de quelques-uns à plusieurs dizaines.

Souvent, une quatrième méthode est donc entamée, consistant à **réduire** ces items. En effet, si plusieurs dizaines d'items ont été identifiés dans l'étape précédente, il n'est pas toujours approprié de développer un questionnaire comprenant plusieurs dizaines de questions. Cette étape vise donc à conserver uniquement les items les plus pertinents pour l'échelle. Pour ce

faire, il existe plusieurs méthodologies possibles, mais la plus classique consiste à présenter l'ensemble des items identifiés à un échantillon de notre population cible et de leur demander de classer ces items selon une échelle de Likert de 4, ou 5 points allant de «extrêmement important» à «pas important du tout». En additionnant les scores obtenus par chaque item, il est ainsi possible de décider de ne sélectionner que les 20 items les plus importants par exemple, ou de garder tous les items qui obtiennent un score supérieur à un seuil fixé. La méthodologie doit être discutée et validée par le groupe de travail. Ces choix seront souvent faits en fonction de la population d'étude ou de la thématique abordée. Si la population d'étude est constituée de personnes de plus de 80 ans, par exemple, on développera rarement un questionnaire de plus de 20 questions.

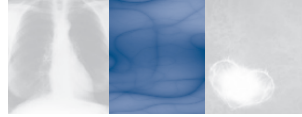
Seconde phase: la construction de l'échelle

La seconde phase consiste à développer le **questionnaire** à proprement parler, en traduisant les items sous forme de questions. Ainsi, un item tel que «fatigue» pourra être traduit sous le format suivant «comment décririez-vous votre état de fatigue actuel?». Une proposition de réponse pourrait être une échelle visuelle analogique s'étendant de 0: aucune fatigue à 10: fatigue extrême. En effet, en plus de transcrire les items sous forme de questions, c'est aussi à cette étape que le format de réponse aux questions sera décidé: réponse ouverte, réponse fermée à choix binaire ou multiple, échelle de Likert, échelle visuelle analogique, etc. Les modalités de réponses aux questions devront être discutées et validées par le groupe de travail et réfléchies selon l'envie ou non d'attribuer un

score au questionnaire. Certains questionnaires offrent la génération d'un score, ce qui permet une comparaison du score lors d'un suivi longitudinal par exemple. Mais cela n'est pas systématiquement la norme, plusieurs questionnaires n'offrent en effet aucune quantification chiffrée et s'interprètent donc plutôt dans leur globalité.

Lors de cette étape, il faudra veiller à ne pas introduire de **biais** dans la génération des questions. Plusieurs problèmes méthodologiques peuvent en effet apparaître dans les questions et biaiser la récolte des données. On veillera donc à ne pas introduire des questions pour lesquelles la réponse est suggérée dans la question (ex.: ne trouvez-vous pas que...?), des questions qui comprennent en réalité deux sous-questions (ex.: vous sentez-vous fatigué et irrité?), des questions proposant une liste non exhaustive de réponses, des questions incluant un cadrage négatif (ex.: utilisation de mots négatifs tels que mort, guerre, etc.), des questions sensibles au biais de désirabilité sociale (ex.: des questions investiguant des comportements bien/mal perçus socialement), etc. Enfin, il faudra veiller à respecter un ordre de thématiques pertinent, à poser les questions jugées comme menaçantes (ex.: catégories de revenus, croyances religieuses, etc.) à la fin du questionnaire et non pas du début, à éviter l'utilisation d'un jargon médical et adapter son vocabulaire à celui de la population cible et enfin, à éviter des questions trop complexes et un questionnaire trop long.

Une fois le questionnaire construit, il est recommandé de le soumettre à un linguiste, un expert de la langue cible du questionnaire afin de procéder à une **vérification grammaticale** de celui-ci.



Troisième phase: le prétest de l'échelle à un échantillon limité de la population

La troisième et dernière phase de «construction» du questionnaire consiste à la réalisation d'un prétest du questionnaire. Ainsi, les chercheurs veilleront à administrer le questionnaire à un échantillon de la population cible (généralement, entre 15 et 30 personnes) afin de contrôler la bonne compréhension de ce dernier dans un contexte de terrain. Les participants au prétest seront amenés à commenter le questionnaire, tant au niveau de sa forme que de son fond. Des améliorations pourront ainsi être envisagées pour obtenir la version finale du questionnaire. C'est aussi à cette étape que la durée de remplissage moyenne du questionnaire sera déterminée.

Quatrième phase: l'administration de l'échelle à un plus large échantillon

Une fois le questionnaire construit, une dernière phase fondamentale reste nécessaire

avant de pouvoir utiliser ce questionnaire à des fins de recherche. Il s'agit de l'étape de «validation» du questionnaire, de vérification de ses caractéristiques psychométriques, à savoir, sa validité, sa cohérence interne, sa fiabilité, sa sensibilité aux changements et ses éventuels effets plancher et plafond. Les analyses qualitatives et quantitatives nécessaires à réaliser pour confirmer le caractère valide du questionnaire seront détaillées dans un prochain feuilleton épidémiologique (*Le questionnaire - partie 4: Comment le valider?*).

Et après?

En tout et pour tout, cela devrait prendre plusieurs mois à cette équipe de recherche pour développer et valider un questionnaire visant à mesurer l'impact psychologique et émotionnel du Covid-19 chez le personnel médical travaillant aux soins intensifs et urgences. En publiant les résultats de leur recherche, ces chercheurs permettront à d'autres chercheurs souhaitant employer ce questionnaire dans

leurs propres recherches de disposer d'un outil valide et fiable. On note toutefois que cette équipe de recherche aura développé ce questionnaire à partir d'un personnel médical belge, travaillant dans des hôpitaux liégeois et parlant le français. Si ce questionnaire souhaite être utilisé par une équipe de recherche étrangère, il sera nécessaire de réaliser une traduction de ce questionnaire. Les étapes nécessaires à suivre pour réaliser une traduction scientifique d'un questionnaire seront aussi détaillées dans un autre feuilleton (*Le questionnaire - partie 3: Comment le traduire?*). Il sera également important de tenir compte de la population d'étude à partir de laquelle a été développé ce questionnaire et de procéder ainsi à une adaptation culturelle du questionnaire, assurant une validité externe des résultats.

Référence

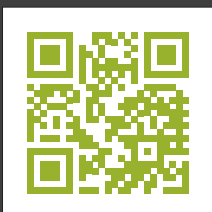
1. Johnson C, Aaronson NK, Blazeby JM, et al. EORTS Quality of Life Group - Guidelines for Developing Questionnaire Modules. Eur Organ Res Treat Cancer. 2011;Fourth Ed.



MEDICAL E-LEARNING

Plateforme
e-learning
indépendante

www.braintop.be



Besoin de formations... ...de points d'accréditation?

Allergie

Endocrinologie et maladies
du métabolisme

Gastro-entérologie

Hématologie

Etc.

Oncologie

Maladies orphelines

Rejoignez **BrainTop**,
votre **plateforme e-learning** de référence en Belgique,
et découvrez **notre catalogue complet**



Les biomarqueurs dans la fibrose pulmonaire progressive: «une nouvelle entité clinique»

Julien Guiot

Service de Pneumologie–Allergologie, Chef de clinique, CHU de Liège, ULg

De manière similaire à ce qui est décrit dans la fibrose pulmonaire idiopathique, une évolution fibrosante inexorable peut être retrouvée dans de multiples situations pathologiques. En effet, ce pattern de fibrose pulmonaire progressive (FPP) est rencontré dans de multiples situations courantes. Il n'existe à ce jour aucun consensus en ce qui concerne l'usage des biomarqueurs pour la mise au point et le suivi de la FPP. Cette nouvelle entité clinique est à l'aube de son essor, en partie grâce à la mise en évidence d'un bénéfice franc des différentes thérapeutiques anti-fibrotiques afin de réduire l'évolution de la pathologie. Dans ce contexte, il va de soi qu'une attention particulière devra être faite à l'identification des patients à risque de développer cette pathologie et en particulier les patients connus pour être atteints de pathologies associées à cet état, comme les patients souffrant de sclérodémie, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose ou de pneumopathie d'hypersensibilité chronique.

Introduction

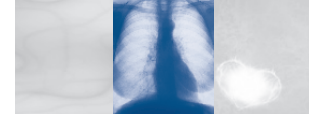
De nos jours, il existe plus de 200 phénotypes pathologiques distincts de pathologies infiltrantes diffuses (PID) desquelles la plus reconnue reste la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (1). La FPI est caractérisée spécifiquement par une pathologie fibrosante progressive menant inexorablement à un déclin de la fonction respiratoire, de la qualité de vie avec une aggravation progressive des symptômes respiratoires au cours du temps. Ce déclin est lié à une activation fibroblastique autonome menant in fine à une majoration des dépôts de



Julien Guiot

collagènes altérant la structure pulmonaire mais également la fonction alvéolo-capillaire (2).

De manière similaire à ce qui est décrit dans la FPI, une évolution fibrosante inexorable peut également être retrouvée dans de multiples situations pathologiques. En effet, ce pattern de **fibrose pulmonaire progressive** (FPP) est classiquement rencontré fréquemment dans de multiples situations (**Figure 1**), comme dans la sarcoïdose, la pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (PINS), la

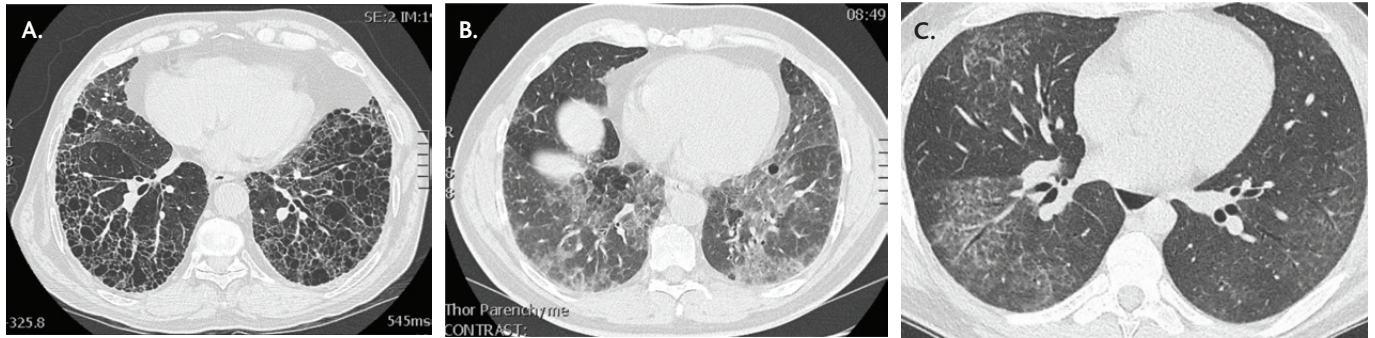


PNEUMOLOGIE

Figure 1:

Scanner haute résolution démontrant différents patterns de fibrose pulmonaire progressive.

- A. Fibrose pulmonaire idiopathique;
 B. PINS idiopathique;
 C. PID associée à une sclérodémie (SSc-ILD).



pneumopathie d'hypersensibilité chronique (PHS chronique) et la pneumopathie interstitielle associée à des connectivites (CTD-PF) comme la sclérodémie (SSc-ILD) ou la polyarthrite rhumatoïde (RA-ILD) (3). L'évolution à terme de ces patients est similaire avec un pronostic global mimant ce qui est retrouvé dans la FPI.

Les critères diagnostiques couramment admis pour le diagnostic de FPP sont basés sur une évolution significative de la pathologie interstitielle pulmonaire dans un intervalle de 24 mois (4).

Depuis peu, il a été démontré que les patients souffrant de FPP bénéficiaient des traitements anti-fibrotiques utilisés dans la FPI. En effet, le nintedanib et la pirfenidone

Critères diagnostiques de la fibrose pulmonaire progressive sur 24 mois (FPP)

- A. Déclin relatif de la CVF de $\geq 10\%$ ou
 B. Déclin relatif de la DLCO de $\geq 15\%$ ou
 C. Déclin relatif de la CVF de $\geq 5\%$ associé à une aggravation des symptômes ou des lésions sur base de l'imagerie thoracique.

CVF: Capacité vitale forcée –
 DLCO Capacité de diffusion au CO

permettent une réduction significative du déclin de la fonction respiratoire au cours du temps (5-7). C'est pourquoi il est impératif d'identifier les patients présentant un déclin significatif de la fonction pulmo-

naire au cours du temps secondaire à une progression de leur pathologie fibrosante pulmonaire afin de réduire au maximum toute détérioration potentielle ultérieure.

Dans le cadre de cette nouvelle entité clinico-pathologique, il semble important de pouvoir reconnaître au plus tôt les patients à risque de développer cet état. À ce titre, plusieurs biomarqueurs s'avèrent d'intérêt comme candidats potentiels afin de proposer une prise en charge thérapeutique précoce dans l'ère de la médecine personnalisée (8).

Les biomarqueurs sont généralement classés selon leur composante mécanistique. Plusieurs classes sont de ce fait proposées: les marqueurs de dysfonction épithéliale

Tableau 1: Principaux biomarqueurs d'intérêt dans les FPP (3).

Marqueurs de dysfonction épithéliale alvéolaire	Marqueurs de remodelage de la MEC	Marqueurs immunitaires
KL-6	MMP-1, -7, -9, -12, -13	CCL-2, -18
SP-A	IGFBP-1, -2, -3	IL-6
SP-D	VEGF	CRP
YKL-40	LOXL2	CXCL-2, -10, -18
MUC5B	TIMP-1, -2	

Tableau indicatif des principaux biomarqueurs d'intérêt (non exhaustif)

MEC: matrice extra-cellulaire; MUC5B: gène de la mucine 5B; MMP: matrix metalloproteinases; LOXL2: Lysyl oxidase-like 2; TIMP: Metalloproteinase inhibitor protein; CCL-18: C-C Ligand 18; CRP: C-reactive protéine; CXCL: C-X-C Ligand

alvéolaire, les marqueurs de remodelage de la matrice extracellulaire et les marqueurs de dérégulation immunitaire (Tableau 1).

Marqueurs de dysfonction épithéliale pulmonaire

De multiples molécules sont connues pour être associées à la dysfonction épithéliale alvéolaire mais également au traumatisme alvéolaire (9). Le biomarqueur le plus connu dans les pathologies fibrosantes pulmonaires est le *Krebs von den Lungen-6* (KL-6), une molécule du groupe des mucines exprimée par les pneumocytes de type II mais également les cellules épithéliales alvéolaires. Il est impliqué principalement dans la migration, la prolifération et la survie des fibroblastes pulmonaires. Les protéines de surfactant A (SP-A) et D (SP-D) sont des lipoprotéines complexes sécrétées par les pneumocytes de type II et les cellules respiratoires. Elles sont destinées à stabiliser la tension de surface alvéolaire à l'interface air-liquide. Les protéines SP-A et SP-D sont bien connues pour être associées à des formes sévères de fibroses. À titre d'exemple, les protéines du surfactant sont associées au pronostic des patients souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (10) et à la réponse thérapeutique des patients souffrant de fibrose pulmonaire associée à la sclérodémie (SSc-ILD) (9). L'YKL-40 (une chitinase 3 like protéine), un des marqueurs les plus connus dans le monde de la pathologie infiltrante diffuse pulmonaire, notamment de par ses fonctions multiples, est quant à lui principalement impliqué dans l'immunité naturelle et son interaction avec les cellules épithéliales alvéolaires. Il est également impliqué dans l'activation des cellules endothéliales vasculaires et majoré en cas d'atteinte vasculaire comme retrouvé dans certaines pathologies de type vascularite.

Marqueurs de remodelage de la matrice extracellulaire (MEC)

Typiquement, l'apparition d'une fibrose pulmonaire est associée à un important turnover de la matrice extracellulaire dominée par une action majeure de l'activation de la voie du *Transforming growth factor-β* (TGF-β). De manière similaire, la périostine, protéine de la MEC, a été reconnue comme associée au déclin de la capacité vitale ainsi qu'à la capacité de diffusion du CO au cours du temps (11).

Tableau 2: Biomarqueurs diagnostiques et pronostiques de la FPP (3).

DIAGNOSTIC	PRONOSTIC
KL-6	KL-6
SP-A; SP-D	SP-A; SP-D
CC16	CC16
MMP-1, -7, -9, -12	MMP-7, -9, -12
TIMP-1	TIMP-1
Periostine	CXCL-4, -10, -13
CCL-2, -18	CCL-2, -18
IL-4, -6, -7, -8, -12, -18	IL-2, -6
CRP	YKL-40
	CRP

Tableau non exhaustif des différents biomarqueurs reconnus dans la FPP associés au diagnostic de la pathologie ou au pronostic.

Les biomarqueurs les plus couramment décrits comme pertinents dans l'évaluation des PID sont les protéines de régulation du remodelage comme les métalloprotéases ou *Matrix metalloproteinases* (MMPs) hautement exprimées dans de multiples formes de PID (12, 13). Les MMPs les plus rencontrées sont la MMP-1, -7 et -9 dans les biomarqueurs reconnus pour être associés au PID. Leur utilité est encore à ce jour débattue dans l'évaluation de la sévérité de différentes pathologies comme la FPI ou la SSc-ILD. Une autre voie de régulation source de biomarqueurs d'intérêt dans l'évaluation

et le suivi des PID sont les protéines de portage de l'IGF (*insulin-like growth factor*) ou IGFBPs (*IGF-binding protein*). En effet, l'IGF permet de réguler la croissance des fibroblastes et augmente la prolifération des cellules épithéliales alvéolaires. L'IGFBP-1, -2 et -3 ont antérieurement été rapportés comme potentiellement pronostiques dans la réponse thérapeutique des patients souffrant de FPI et dans d'autres pathologies fibrosantes comme la SSc-ILD (14).

Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) présente de manière intrinsèque une activité pro-angiogénique et semblerait aider à la réparation tissulaire. Le nintedanib, connu pour être efficace dans la réduction de l'évolution des PID fibrosantes, agit par ailleurs sur cette voie via l'inhibition des tyrosine kinases.

Marqueurs de dysfonction immunitaire

Le troisième grand groupe de biomarqueurs connus dans les PID sont les marqueurs de dysfonction immunitaire comme les chimiokines, cytokines et leurs récepteurs (Tableau 2). De multiples éléments ont été décrits dans de multiples conditions avec une accumulation d'évidences en faveur de l'étude du ligand de chimiokines C-C (CCL) 18 et de l'IL-6. Le CCL-18 est dérivé des macrophages alvéolaires et agit comme agent de recrutement des cellules immunitaires mais également de régulation de la prolifération fibroblastique. L'IL-6 est quant à elle notamment augmentée dans le sérum et le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire des patients souffrant de PID.

Perspectives futures

Malgré l'identification de multiples candidats comme biomarqueurs dans différentes



études cliniques, il reste difficile à ce jour de par l'hétérogénéité des groupes et la variabilité des méthodes de ressortir un consensus en vue d'une utilisation en routine clinique. En effet, la plupart des biomarqueurs a été étudiée de manière observationnelle et rétrospective sans aucune validation clinique robuste et dans le respect des recommandations internationales. Certains biomarqueurs pourraient aider au diagnostic différentiel (FPI versus FPP non FPI) des différentes entités cliniques, à l'identification des patients à haut risque de progression de leur pathologie fibrosante pulmonaire ou même à risque de développer cet état dans des groupes particulièrement à risque (polyarthrite rhumatoïde, sclérodémie, sarcoïdose, dermatomyosites, syndromes anti-synthétases, syndrome de Sjögren...). L'analyse spécifique des biomarqueurs associée à la réponse aux différentes thérapies pourrait également aider à la stratification de l'importance de proposer une thérapie précoce agressive à nos patients.

Le concept de PF-ILD est-il relevant cliniquement ?

Établir un diagnostic formel d'une pathologie infiltrante diffuse est souvent un défi, avec une hétérogénéité considérable des diagnostics attribués par différentes équipes multidisciplinaires expérimentées et jusqu'à 12% des patients restant parfois non classables après une évaluation approfondie (16, 17).

Des essais cliniques récents soutiennent l'utilité clinique de FFP en démontrant les implications thérapeutiques potentielles de cette désignation (6, 18). Il est donc probable que le concept de FFP sera davantage intégré dans la pratique clinique; cependant, avec la mise en garde importante que le comportement de la maladie doit être complémentaire à l'approche actuelle de la classification des PID, plutôt que de la remplacer, ciblant un diagnostic optimal lors de la mise au point des patients.

De nos jours, de multiples nouveaux types de biomarqueurs comme les cellules circu-

lantes (fibrocytes...), des microRNA (miR-142-3p, mir92-a...) ou des microvésicules extracellulaires comme les exosomes (15) pourraient à l'avenir nous aider à mieux cibler les sous-populations de patients.

Conclusion

Il n'existe à ce jour aucun consensus en ce qui concerne l'usage des biomarqueurs pour la mise au point et le suivi de la FPP. Cette nouvelle entité clinique est à l'aube de son essor en partie grâce à la mise en évidence d'un bénéfice franc des différentes thérapies anti-fibrotiques afin de réduire l'évolution de la pathologie. Dans ce contexte, il va de soi qu'une attention particulière devra être faite à l'identification des patients à risque de développer cette pathologie et en particulier les patients connus pour être atteints de pathologies associées à cet état comme les patients souffrant de sclérodémie, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose ou de pneumopathie d'hypersensibilité chronique.

Références

1. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay J-L, Louis R. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Lung [Internet]. 2017 Jun 28 [cited 2020 Apr 30];195(3):273–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00408-017-9993-5>
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Apr 28];198(5):e44–68. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201807-1255ST>
3. Chest Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, et al. Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype. Chest [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 19]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037>
4. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal V, Prasse A, Schlenker-Herzog R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2020 May 23];20000085. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00085-2020>
5. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Aug 19];8(5):453–60. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/nintedanib-in-patients-with-progressive-fibrosing-interstitial-lung-disease>
6. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2020 Aug 19];8(2):147–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260019303418>
7. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jun 27 [cited 2019 Jul 6];380(26):2518–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903076>
8. Maher TM. Precision medicine in idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Vol. 109, QJM. Oxford University Press; 2016 [cited 2020 Aug 19]. p. 585–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512106/>
9. Bonhomme O, André B, Gester F, de Seny D, Moermans C, Struman I, et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature. Rheumatology [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2019 Aug 11];61(6 Pt 1):67–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/kez230/5530892>
10. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay J-L, Louis R. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Lung. 2017;195(3).
11. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, et al. No Title. 2011 May 1 [cited 2016 Nov 14];37(5). Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00059810>
12. Corcoran ML, Stetler-Stevenson WG, Cho M-L, Hong K-H, Shin Y-J, Park S-H, et al. Tissue Inhibitor of Metallopro-
- teinase-2 Stimulates Fibroblast Proliferation via a cAMP-dependent Mechanism. J Biol Chem [Internet]. 1995 Jun 2 [cited 2020 Apr 19];270(22):13453–9. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.270.22.13453>
13. Li P, Li J, Chen T, Wang H, Chu H, Chang J, et al. Expression analysis of serum microRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. Int J Mol Med. 2014 Mar;33(6):1554–62.
14. Guiot J, Bondue B, Henket M, Corhay JL, Louis R. Raised serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulm Med. 2016;16(1).
15. Guiot J, Struman I, Louis E, Louis R, Malaise M, Njock M-S. Exosomal miRNAs in Lung Diseases: From Biologic Function to Therapeutic Targets. J Clin Med [Internet]. 2019 Aug 29 [cited 2020 Apr 19];8(9):1345. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/9/1345>
16. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease [Internet]. Vol. 21, Respiratory Research. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2020 Sep 4]. p. 32. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-1296-3>
17. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Picicchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. Lancet Respir Med [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Sep 4];4(7):557–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180021/>
18. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct 31 [cited 2020 Mar 26];381(18):1718–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908681>

Permettre à vos patients de vivre en meilleure santé à chaque étape de leur vie?

Nous

savons

quelle

voie

prendre

Viатris envisage les soins de santé non tels qu'ils sont, mais tels qu'ils devraient être. Notre positionnement unique nous permet d'améliorer l'accès de vos patients à un portefeuille durable et abordable de médicaments de haute qualité, quel que soit leur âge ou leurs circonstances.

Pour en savoir plus, visitez
[Viatris.com/fr.be](https://viatris.com/fr.be)

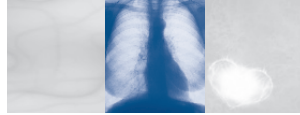


VIATRIS

Everywhere health matters

NON-2020-2629-F

©2020 Viатris Inc. All Rights Reserved.
VIATRIS, the VIATRIS Logo and EVERYWHERE HEALTH MATTERS
are trademarks of Mylan Inc., a Viатris Company.



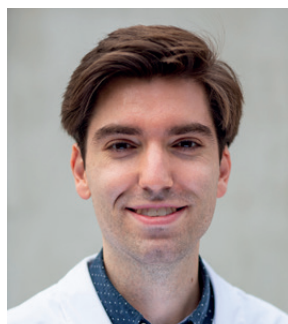
La combinaison de l'immunothérapie et de la radiothérapie pour le cancer du poumon non à petites cellules: une stratégie prometteuse

Mathieu Spaas, Yolande Lievens
Service de radiothérapie-oncologie, UZ Gent et Universiteit Gent

Depuis de nombreuses années, la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) repose principalement sur des traitements oncologiques conventionnels tels que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie (RT). L'introduction récente de l'immunothérapie (IT), plus précisément des inhibiteurs de point de contrôle, a véritablement révolutionné le traitement d'une multitude de types de tumeurs, en particulier celui du cancer du poumon. Même si les anticorps dirigés contre la protéine PD-1 (*programmed cell death 1*) et son ligand PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) occupent aujourd'hui le devant de la scène en immuno-oncologie, les premières tentatives de combattre le cancer à l'aide du système immunitaire remontent déjà à plusieurs décennies. À l'époque, les recherches sur l'adjonction de l'IT à la RT se focalisaient principalement sur la possibilité d'optimiser le contrôle local de la maladie. Toutefois, des données précliniques et cliniques récentes montrent que la RT serait également en mesure d'induire une mort cellulaire immunogène, de reprogrammer le micro-environnement tumoral et, de ce fait, de favoriser la réponse immunitaire. Tout cela a débouché sur une hausse exponentielle du nombre d'essais cliniques destinés à réévaluer le potentiel de la RT en association avec des traitements immuno-oncologiques, dans le but d'étudier plus en détail leur possible effet synergique. Dans le présent article, nous décrivons la logique qui sous-tend la combinaison de l'IT et de la RT aux différents stades du CPNPC, et dressons un aperçu des données probantes actuellement disponibles concernant ce type de stratégies thérapeutiques, qui donnent un élan majeur aux options de traitement du cancer du poumon.



Yolande Lievens



Mathieu Spaas

Introduction

En plus de la chirurgie et de la thérapie systémique, la **radiothérapie** (RT) constitue à juste titre l'un des trois piliers du traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). La RT se caractérise traditionnellement par sa capacité à permettre un contrôle local de la tumeur en induisant

des dommages irréversibles à l'ADN des cellules tumorales irradiées. Dans la pratique clinique quotidienne, cette modalité thérapeutique locale est par conséquent utilisée à presque tous les stades du CPNPC, que ce soit dans une optique curative ou palliative. Aux stades tumoraux limités, la RT est généralement proposée en monothérapie, en guise d'alternative à la chirurgie, tandis qu'aux stades localement avancés, une combinaison avec la chimiothérapie

constitue l'approche standard pour les patients cliniquement aptes à le supporter (1). Par ailleurs, des cas de régression tumorale en dehors du champ d'irradiation sont déjà décrits depuis 1953, un phénomène portant le nom d'«effet abscopal» (du latin «*ab scopo*», qui signifie «loin de la cible») (2). Cet effet est de plus en plus souvent attribué à une réponse immunitaire antitumorale induite par la RT, laquelle suscite un vif intérêt parmi les chercheurs

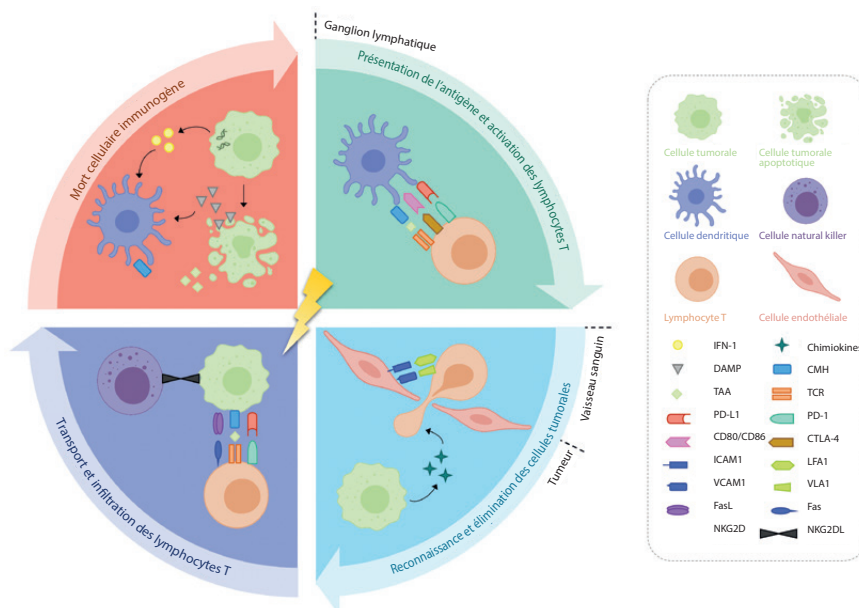
depuis l'émergence de l'immunothérapie (IT) moderne. Un nombre croissant de données précliniques et cliniques soutiennent l'hypothèse selon laquelle la RT et l'IT pourraient avoir une action synergique et élargir les possibilités de développement de stratégies thérapeutiques combinées pour le CPNPC. Néanmoins, pour exploiter pleinement cette potentielle synergie, il est absolument essentiel de comprendre les fondements des mécanismes sous-jacents, dans lesquels des facteurs importants tels que le type d'IT, le volume d'irradiation, ainsi que le moment d'administration, la dose et le fractionnement de la RT jouent un rôle crucial. Le présent article entend dès lors examiner et expliquer pourquoi il peut être utile de combiner la RT et l'IT pour le traitement du CPNPC, et à quels stades de la maladie, en se basant sur les preuves scientifiques récentes.

Effets immunologiques de la radiothérapie

Qui dit «radiothérapie» pense immédiatement à «contrôle local de la maladie». L'effet local de la RT sur les cellules irradiées, dans lequel l'induction directe ou indirecte de dommages génétiques (ir)réversibles joue un rôle important, est très bien connu. Ce que l'on sait moins, c'est que les cellules tumorales endommagées de cette manière peuvent subir ce que l'on appelle une «mort cellulaire immunogène», dont les conséquences potentielles s'étendent au-delà du champ d'irradiation (Figure 1) (3). Dans les conditions adéquates, ces cellules tumorales mourantes peuvent en effet mobiliser des cellules dendritiques vers le lit tumoral, qui vont à leur tour se décomposer et utiliser les antigènes tumoraux résultants pour activer des lymphocytes T cytotoxiques dans les ganglions lymphatiques voisins.

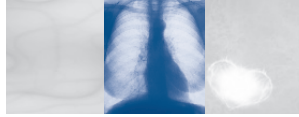
Figure 1:

Effets immunologiques de la radiothérapie. La radiothérapie a le potentiel d'induire la mort immunogène des cellules cancéreuses. Ce processus se caractérise par l'activation de certains signaux d'alerte moléculaires (DAMP pour danger-associated molecular patterns), stimule la production d'interféron de type I (IFN-I), entre autres, et finit par entraîner la libération d'antigènes tumoraux (TAA pour tumor-associated antigens). Les cellules dendritiques activées utilisent ces derniers pour activer des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques voisins, après quoi ces lymphocytes T spécifiques de la tumeur se fraient un chemin jusqu'à cette dernière à l'aide de la chimiotaxie radio-induite et de la régulation positive des molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM pour intercellular adhesion molecules) et vasculaire (VCAM pour vascular cell adhesion molecules) à la surface des cellules endothéliales. Enfin, la surexpression de certaines protéines membranaires (complexe majeur d'histocompatibilité [CMH], Fas, NKG2D [natural killer group 2, member D]) présentes sur les cellules tumorales irradiées résiduelles favorise la reconnaissance et l'élimination de ces dernières.



CD: cluster de différenciation; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4; L: ligand; LFA1: lymphocyte function associated antigen 1; PD-1: programmed cell death protein 1; PD-L1: programmed death-ligand 1; TCR: T-cell receptor; VLA1: integrin alpha 1.

D'après la référence (3). Spaas M, Lievens Y. Is the Combination of Immunotherapy and Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer a Feasible and Effective Approach? Front Med (Lausanne) 2019;6:244.



PNEUMOLOGIE

Les lymphocytes T capables de reconnaître ces antigènes se fraient ensuite un chemin jusqu'au micro-environnement tumoral, où les changements induits par la RT leur permettent de tuer plus facilement les cellules tumorales résiduelles. En théorie, les lymphocytes T spécifiques de la tumeur peuvent également rechercher et attaquer les cellules malignes à distance, ce qui, selon certains, serait à l'origine de l'«effet abscopal».

Néanmoins, le phénomène décrit ci-dessus, également appelé «vaccination in situ», ne se produit que lorsque les conditions idéales sont réunies. Les doses plus élevées de RT (à savoir celles supérieures à 6 Gray [Gy] par fraction), en particulier, semblent ainsi présenter un potentiel immunostimulant unique, déjà perceptible seulement quelques heures après leur administration (4). Des schémas de traitement conventionnels, avec des doses inférieures de RT (généralement 1,8 à 2Gy par fraction) répétées pendant plusieurs semaines et éventuellement combinées à une chimiothérapie, peuvent également induire une réponse immunitaire cellulaire, mais après une atténuation initiale de la prolifération locale des lymphocytes T (5). Cette dernière est une conséquence de la radiosensibilité intrinsèque des lymphocytes, qui peut également s'exprimer dans la pratique clinique sous la forme d'une **lymphopénie radio-induite (LRI)**. Cet effet secondaire est particulièrement important dans le traitement du CPNPC, dans le cadre duquel des organes à risque, comme le cœur et les poumons, exposent un grand volume sanguin au rayonnement ionisant et d'importants sites de stockage de lymphocytes, tels que la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques, ne peuvent être totalement épargnés (6). Le fait qu'une lymphopénie radio-induite (LRI) soit associée à une plus faible survie chez

les patients atteints de tumeurs solides n'a rien de surprenant, compte tenu du rôle clé joué par les lymphocytes dans l'immunité anticancéreuse, et peut donc être considéré comme un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation des techniques de RT plus récentes, plus précises et plus ciblées, telles que la radiothérapie par modulation d'intensité et la radiothérapie stéréotaxique (7).

Il importe de garder à l'esprit tous les éléments susmentionnés lorsque l'on cherche des moyens de combiner la RT et l'IT. Dans le contexte du traitement du CPNPC, plusieurs stratégies immunomodulatrices ont été testées, mais nous n'en décrivons ici que deux formes, à savoir l'immunothérapie spécifique de l'antigène (ASI pour *antigen-specific immunotherapy*) et l'inhibition des points de contrôle immunitaires (ICB pour *immune checkpoint blockade*). Le meilleur exemple de cette première approche est le técémotide, un vaccin peptidique dirigé contre la mucine 1 (MUC1), une protéine associée aux tumeurs, dont l'action repose sur la génération d'une réponse immunitaire cellulaire anti-MUC1. Dans la mesure où des doses inférieures répétées de RT peuvent, comme décrit précédemment, neutraliser cet effet, le técémotide semble donc plus approprié comme une sorte de «booster» de la vaccination in situ radio-induite, après le rétablissement d'un infiltrat immunitaire local. Pour l'ICB, c'est précisément l'inverse. Pour faire simple, le pembrolizumab (anti-PD-1) et le durvalumab (anti-PD-L1), par exemple, lèvent l'inhibition des lymphocytes T et peuvent ainsi stimuler une réponse immunitaire radio-induite lorsqu'ils sont administrés en même temps. Les inhibiteurs de point de contrôle peuvent également agir sur l'augmentation de l'expression de PD-L1 consécutive à la RT et ainsi empêcher le développement d'une radorésistance (8). Malgré les avantages

théoriques d'une approche concomitante, d'excellents résultats ont déjà été obtenus avec l'utilisation séquentielle de la RT et de l'ICB. Dans ce contexte, le moment de l'administration semble toutefois d'autant plus crucial, comme l'a montré l'étude PACIFIC, dans laquelle l'initiation du durvalumab dans les deux semaines suivant la fin de la radiochimiothérapie (RCT) concomitante a eu un potentiel bénéfique de survie par rapport à l'administration après deux semaines (9). Néanmoins, même avec une entame tardive du traitement adjuvant par ICB, un effet favorable sur la survie sans progression (SSP) a été constaté (10).

Bien qu'il existe donc des arguments manifestes en faveur des effets immunostimulants de la RT, le revers présumé de la médaille serait une plus grande toxicité due à la thérapie combinée. L'inflammation induite par la RT est effectivement aussi à l'origine d'effets secondaires connus, tels que la pneumopathie radique (11). Par ailleurs, **dans la mesure où des pneumopathies potentiellement mortelles font aussi partie du spectre des effets secondaires immuno-médiés de l'ICB, il est absolument indispensable de prendre des précautions particulières lors de l'association des deux thérapies, que ce soit ou non dans le cadre d'essais cliniques.**

Combinaison de l'immunothérapie et de la radiothérapie dans le contexte du CPNPC

CPNPC localement avancé

Environ un quart des nouveaux cas de CPNPC sont diagnostiqués à un stade localement avancé de la maladie (CPNPC-LA) (12). Dans ce contexte, la RT peut être proposée en complément d'une intervention chirurgicale (soit avant l'opération, soit après une résection incomplète), mais elle

est généralement utilisée comme traitement définitif, éventuellement en combinaison avec une chimiothérapie (concomi- de survie globale (SG) et sans progression à deux ans, d'environ 60 et 30% respectivement, et une SG médiane comprise en matière de contrôle local, ni l'effet anti-tumoral systémique de la chimiothérapie ne soient suffisants pour contrôler la maladie

Tableau 1:

Études cliniques récentes ayant évalué la combinaison de l'immunothérapie et de la radiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé (CPNPC-LA)^a.

Étude (acronyme)	Phase	Stade du CPNPC (nombre de patients)	Immunothérapie	Radiothérapie	Plan	Critère d'évaluation primaire
Immunothérapie spécifique de l'antigène						
Butts, 2005 (17)	IIB	Stade IIIB, RC/ RP/MS après RCT (N = 65)	Técémotide	Dose NS, séquentielle ou concomitante à la CT	• RCT > BSC + técémotideb • RCT > BSC	SG médiane 30,6m vs 13,3m (HR 0,548, IC 95% 0,301-0,999) ^c
Butts, 2014 (START) (18)	III	Stade III, inopérable, RC/ RP/MS après RCT (N = 1.239)	Técémotide	≥ 50Gy, séquentielle ou concomitante à la CT	• RCT > técémotideb • RCT > placebo	SG médiane 58,7m vs 57,3m (HR 0,89; p = 0,111)
Inhibition de point de contrôle immunitaire						
Antonia, 2018 (PACIFIC) (9)	III	Stade III, inopérable (N = 713)	Durvalumab	54-66Gy, concomitante à la CT	• RCT > durva • RCT > placebo	SG médiane NA vs 28,7m (HR 0,68; p = 0,0025); SSP médiane 17,2m vs 5,6m (HR 0,51)
Durm, 2018 (19)	II	Stade III, inopérable, RC/ RP/MS après RCT (N = 92)	Pembrolizumab	59-66,6Gy, concomitante à la CT	RCT > pembro	TMDD médian 22,4m (IC 95% 17,9-NA)
Peters, 2019 (NICOLAS) (21)	IA/II	Stade III, inopérable (N = 79)	Nivolumab	• 66Gy/33f, concomitante à la CT • 66Gy/24f, séquentielle après la CT	RCT + nivo > nivo	Aucune ≥ pneumopathie post-RT G3, SSP à 1 an 50%

BSC: *best supportive care* (soins de soutien); IC: intervalle de confiance; RC: réponse complète; RCT: radiochimiothérapie; CT: chimiothérapie; f: fraction(s); G: grade; Gy: Gray; HR: hazard ratio; m: mois; NA: non atteinte; NS: non spécifiée; SG: survie globale; MP: maladie progressive; SSP: survie sans progression; RP: réponse partielle; RT: radiothérapie; MS: maladie stable; TMDD: *time to metastatic disease or death* (temps écoulé jusqu'à la formation de métastases ou jusqu'au décès); +: concomitante à; >: suivi de.

- a Des études portant sur une population d'au moins 50 patients ont été incluses dans cet aperçu. À cet égard, seules les données pertinentes pour la combinaison de la radiothérapie et de l'immunothérapie pour le CPNPC-LA figurent dans le tableau.
b L'administration du técémotide a été précédée d'une faible dose unique de cyclophosphamide.

tante ou séquentielle), en cas de maladie de stade IIIA ou IIIB (inopérable). Lorsque la RT est combinée avec un schéma de chimiothérapie à base de platine, des doses de 60 à 66Gy en fractions quotidiennes de 2Gy sont recommandées (1). Malgré les nombreuses tentatives d'optimiser encore davantage cette approche, le CPNPC-LA se caractérise toujours par des taux limités

entre 2 et 2,5 ans, même dans les études randomisées les plus récentes (13, 14). Les recherches sur les schémas d'échec thérapeutique après une RCT montrent une nette contribution des récives locorégionales, mais une proportion encore plus importante de patients (environ la moitié) sont victimes d'une récive à distance (15). Il semble donc que ni les bénéfices de la RT

à long terme chez une majorité des patients atteints d'un CPNPC-LA. Face à ce constat, il apparaît dès lors intéressant de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques intégrant l'immunomodulation. Il n'est pas étonnant non plus que le CPNPC-LA ait été l'une des premières entités cliniques pour lesquelles des concepts d'IT + RT ont été expérimentés (Tableau 1).



PNEUMOLOGIE

Comme déjà indiqué précédemment, il existe, d'un point de vue physiologique, plusieurs arguments suggérant une potentielle synergie entre la RT et les vaccins anticancéreux. L'un des agents d'ASI les plus étudiés dans le cadre du CPNPC-LA est le técémotide. Après les résultats prometteurs des études de phases I et II réalisées avec ce vaccin anti-MUC1 comme traitement d'entretien après une RCT pour une maladie de stade III (16, 17), l'une des plus grandes études IT + RT de phase III de tous les temps a rapidement été mise sur pied. Pour l'essai START, plus de 1.500 patients ont été recrutés et randomisés selon un ratio 2:1 entre le técémotide et un placebo comme traitement adjuvant dans les 4 à 12 semaines suivant la fin de la RCT (18). Le principal objectif de cette étude était d'améliorer la SG. Même si l'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation primaire dans la population totale, des analyses complémentaires ont mis en évidence une augmentation significative de la SG, d'environ 10 mois (m), dans le sous-groupe des patients ayant reçu une RCT concomitante (HR 0,78, $p = 0,016$), par rapport à ceux ayant bénéficié d'un traitement séquentiel (HR 1,12, $p = 0,38$). L'étude qui a suivi l'essai START s'est concentrée sur cette sous-population de patients ayant reçu une RCT concomitante, dans le but de confirmer le bénéfice de survie précédemment suggéré dans ce groupe, mais a malheureusement été interrompue prématurément à la suite de l'arrêt du programme relatif au técémotide dans le cadre du CPNPC.

Une première véritable percée dans le traitement du CPNPC-LA est intervenue avec l'émergence de l'ICB. Jusqu'à présent, la RT a été évaluée le plus souvent en combinaison avec des anticorps monoclonaux qui inhibent l'interaction avec le récepteur PD-(L)1. Même si Durm et al. ont été les

premiers à réussir à améliorer la SSP à 2 ans (44,6%) et le TMDD (temps écoulé jusqu'à la formation de métastases ou jusqu'au décès; médiane: 22,4m) de patients atteints d'un CPNPC de stade III inopérable à l'aide du pembrolizumab (anti-PD-1) comme traitement de consolidation après une RCT (19), les résultats les plus convaincants ont été obtenus avec l'inhibition de PD-L1. Dans un premier temps, l'étude PACIFIC, un essai randomisé de phase III ayant comparé un traitement d'entretien par durvalumab avec un placebo après une RCT concomitante pour un cancer de stade III inopérable, avait déjà mis en évidence un bénéfice significatif en termes de SSP (HR 0,52) et de TMDD (médiane 23,2m, HR 0,52) (20). Toutefois, les données publiées par la suite allaient changer à jamais la pratique clinique, puisqu'elles ont également montré une amélioration significative de la SG sous durvalumab par rapport au placebo (HR 0,68, $p = 0,0025$) dans tous les sous-groupes prédéfinis (9). Cela a immédiatement conduit à l'approbation, par les pouvoirs publics aux États-Unis et dans la plupart des pays européens, du durvalumab comme traitement standard pour les tumeurs avec une expression de PD-L1 $\geq 1\%$. En outre, malgré l'absence d'éléments probants formels en faveur de l'utilisation du durvalumab après une RCT séquentielle, ce traitement est également remboursé dans certains pays, dont la Belgique. Des travaux de recherche supplémentaires sur l'impact du durvalumab après une RCT séquentielle sont toujours en cours, car il est admis que les résultats ne peuvent pas simplement être extrapolés à partir de ceux observés chez les patients ayant reçu une RCT concomitante, par analogie avec l'expérience de l'essai START. Cela peut s'expliquer par une différence inhérente à l'approche thérapeutique proprement dite, mais aussi par le profil des patients, qui est typique mais différent pour les deux

populations. En outre, nous ne disposons pas de données détaillées sur la RT administrée dans l'essai PACIFIC, notamment à propos des paramètres dose/volume, qui peuvent être très importants pour évaluer les éventuels effets secondaires liés à la radiothérapie, ce qui souligne l'importance d'une assurance qualité rigoureuse dans les études à venir.

La démonstration du profil d'innocuité favorable du durvalumab en tant que traitement d'entretien à la suite d'une RCT a incité les chercheurs à explorer des moyens d'administrer simultanément les trois modalités de traitement. Une telle approche est par exemple testée dans l'essai ETOP NICOLAS, qui évalue l'association nivolumab (anti-PD-1) + RCT, suivie d'un traitement d'entretien par ce même inhibiteur de PD-1 (21). Même si une analyse intermédiaire a confirmé que cette combinaison n'avait pas entraîné une hausse du nombre de cas de pneumonie sévère, le critère d'évaluation primaire pour l'efficacité, avec un taux de SSP à 1 an atteignant provisoirement 50%, n'a pas encore pu être atteint. Malgré cela, les attentes à propos des études en cours et à venir sur la combinaison de l'ICB et de la RT restent très élevées (3).

CPNPC métastatique

Dans près de la moitié des cas, un cancer du poumon est diagnostiqué à un stade avancé de la maladie et, bien que le paysage thérapeutique pour le CPNPC métastatique (CPNPC-M) ait énormément évolué ces dix dernières années, le taux de survie relative à 5 ans reste assez faible, aux alentours de 6% (12). Dans cette situation, la RT est généralement utilisée comme traitement palliatif, notamment pour combattre la douleur. Toutefois, des travaux de recherche menés ces dernières années ont révélé que la RT peut également être proposée dans

une optique potentiellement curative aux patients présentant un nombre limité de métastases, autrement dit une «maladie oligométastatique». Dans ce contexte, on a souvent recours à la RT stéréotaxique (laquelle consiste à administrer de hautes

régions où la maladie est la plus prononcée ou la moins sensible à l'IT. De son côté, l'IT peut réduire la charge de la maladie et ralentir le processus métastatique, ce qui laisse de la marge pour des traitements ablatifs locaux tels que la RT.

que ces patients répondent assez rarement à la monothérapie anti-PD-(L)1. L'adjonction de la RT chez eux pourrait donc offrir une alternative aux combinaisons chimiothérapie + immunothérapie extrêmement toxiques.

Tableau 2:

Études cliniques récentes ayant évalué la combinaison de l'immunothérapie et de la radiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique (CPNPC-M)^a.

Étude (acronyme)	Phase	Stade du CPNPC (nombre de patients)	Immunothérapie	Radiothérapie	Plan	Critère d'évaluation primaire
Moreno, 2018 (26)	I	Stade IV, MP après ≥ traitement de première intention, RT palliative indiquée (N = 53)	Cemiplimab	27Gy/3f	• RT + cemi • Cemi	Pneumopathie G5 liée à la thérapie (n = 1). TRO 18,2% vs 40%; TCM 72,7% vs 60%
Theelen, 2019 (PEMBRO-RT) (27)	II	Stade IV, ≥ 2 lésions distinctes, après ≥ traitement de première intention (N = 76)	Pembrolizumab	24Gy/3f, un seul site tumoral	• SBRT > pembro • Pembro	TRO à 12s 36% vs 18% (p = 0,07)

CT: chimiothérapie; TCM: taux de contrôle de la maladie; f: fraction(s); G: grade; Gy: Gray; ml: millilitre; TRO: taux de réponse objective; MP: maladie progressive; pt: patient(s); RT: radiothérapie; s: semaine(s); +: concomitant à; >: suivi de.

a Des études portant sur une population d'au moins 50 patients ont été incluses dans cet aperçu. À cet égard, seules les données pertinentes pour la combinaison de la radiothérapie et de l'immunothérapie pour le CPNPC-M figurent dans le tableau.

doses [ablatives] par fraction de manière très précise) pour combattre les lésions visibles, puisqu'il semblerait que ce sont précisément ces lésions qui sont le plus souvent à l'origine de la progression de la maladie (22). Des essais randomisés récents ont confirmé cette hypothèse et prouvé que l'approche ablatrice permet d'améliorer la SSP et la SG (23-25). Ces éléments probants ont cependant été recueillis à un moment où l'IT ne faisait pas encore partie du traitement standard du CPNPC-M en première et/ou deuxième intention. **Compte tenu de l'immunogénicité potentielle de la RT, il se peut qu'elle ne soit pas seulement bénéfique pour les patients au stade oligométastatique, mais aussi pour ceux se trouvant dans une situation polymétastatique. L'effet devrait être double: d'une part, elle stimulerait l'action de l'IT et, d'autre part, elle permettrait de traiter les**

Tout comme pour le CPNPC-LA, les recherches récentes sur les combinaisons IT + RT pour le CPNPC-M portent principalement sur l'ICB, et plus particulièrement sur les inhibiteurs de PD-1 (Tableau 2). La démonstration de l'innocuité de la combinaison d'une RT à haute dose avec un produit tel que le cemiplimab (26) a ouvert la voie à une étude randomisée ambitieuse (PEMBRO-RT), qui a évalué le pembrolizumab sans ou après irradiation stéréotaxique d'une seule métastase de CPNPC (27). Bien que le critère d'évaluation primaire de l'étude n'ait pas été atteint, **l'adjonction de la RT s'est traduite par une amélioration significative du contrôle de la maladie dans le bras expérimental (64% contre 40%, p = 0,04), un effet qui a par ailleurs surtout été observé chez les patients atteints d'une tumeur PD-L1-négative à l'inclusion. Ce dernier point est particulièrement intrigant, quand on sait**

Malgré ces résultats prometteurs, **certain auteurs avancent que l'irradiation d'un seul site de la maladie ne suffirait pas pour induire une réponse immunitaire puissante, et qu'une approche plus agressive est nécessaire pour neutraliser le problème de l'hétérogénéité tumorale et les caractéristiques immunosuppressives de la maladie étendue (28).** De futures études, qui exploreront également la combinaison de la RT avec des formes plus récentes d'IT, comme l'essai en cours (y compris en Belgique) ImmunoSABR, devraient, espérons-le, apporter des réponses à ces questions.

CPNPC de stade précoce

Le CPNPC de stade précoce (CPNPC-SP) représente environ 15 à 20% de l'ensemble des nouveaux diagnostics de cancer du poumon (12). Selon les directives les plus récentes, la chirurgie reste le traitement



de première intention pour les patients atteints d'un CPNPC-SP. En revanche, pour les patients qui ne sont pas candidats à une intervention chirurgicale, le traitement standard est la RT stéréotaxique, laquelle offre un excellent taux de contrôle local à 5 ans de 90% (1). Toutefois, comme dans le cas du CPNPC-LA, la récurrence à distance constitue le principal problème et concerne jusqu'à 20% des patients (29). L'identification de certaines caractéristiques cliniques et moléculaires associées à un pronostic défavorable justifie la possibilité d'une intensification de la thérapie dans ces sous-populations (30). On pourrait ainsi adjoindre des traitements systémiques, qui permettent de combattre la maladie microscopique à distance et, de cette manière, d'améliorer le pronostic à long terme, comme c'est systématiquement le cas pour les patients qui sont opérés. Cependant, les facteurs qui déterminent l'(in)opérabilité d'un patient se chevauchent souvent avec ceux qui déterminent s'il est candidat ou non à une chimiothérapie, si bien que l'administration d'une thérapie systémique adjuvante après une SBRT ne constitue pas une pratique standard à l'heure actuelle. **En revanche, l'introduction de l'IT, avec son profil de toxicité relativement modeste et son potentiel effet synergique, comme décrit plus haut, avec la RT stéréotaxique, pourrait être une option.** Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée clinique prospective à propos de combinaisons IT + RT dans le cadre du CPNPC-SP, mais la recherche bat son plein (3).

Conclusion

La grande majorité des données probantes en faveur de l'utilisation de combinaisons d'immunoradiothérapie pour le CPNPC concernent pour l'instant la maladie localement avancée. Cela dit, la collecte d'un

nombre sans cesse croissant de données précliniques et cliniques a permis de mieux comprendre l'action synergique de la RT et de l'IT, ce qui a constitué une solide base pour l'extension de ce potentiel à d'autres entités de la maladie, comme le CPNPC métastatique. En outre, l'excellent profil de toxicité des immunothérapies modernes, que ce soit en monothérapie ou en association avec la radiothérapie, ainsi que les progrès réalisés dans le domaine des équipements et des techniques de radiothérapie, ont contribué au développement de stratégies combinées pour les stades précoces de la maladie. Néanmoins, la réussite des futurs travaux de recherche dépendra en grande partie d'hypothèses mûrement réfléchies quant au moment d'administration, à la dose et au fractionnement de la radiothérapie, ainsi que de la capacité à choisir la bonne thérapie immunomodulatrice à associer.

Références

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(4):iv1-iv21.
2. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016;40(1):25-37.
3. Spaas M, Lievens Y. Is the Combination of Immunotherapy and Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer a Feasible and Effective Approach? *Front Med (Lausanne)* 2019;6:244.
4. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006;203(5):1259-71.
5. Dorta-Estremera S, Colbert LE, Nookala SS, Yanamandra AV, Yang G, Delgado A, et al. Kinetics of Intratumoral Immune Cell Activation During Chemoradiation for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(3):593-600.
6. Tang C, Liao Z, Gomez D, Levy L, Zhuang Y, Gebremichael RA, et al. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(5):1084-91.
7. Grassberger C, Ellsworth SG, Wilks MQ, Keane FK, Loeffler JS. Assessing the interactions between radiotherapy and antitumor immunity. *Nat Rev Clin Oncol* 2019.
8. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014;124(2):687-95.
9. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342-50.
10. Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, Langer CJ, Raben D, Perez B, et al. Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. *Annals of Oncology* 2018;29(8).
11. Wirsdorfer F, de Leve S, Jendrossek V. Combining Radiotherapy and Immunotherapy in Lung Cancer: Can We Expect Limitations Due to Altered Normal Tissue Toxicity? *Int J Mol Sci* 2018;20(1).
12. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res* 2019;11:943-53.
13. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):187-99.
14. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(9):953-62.
15. Garg S, Gielda BT, Kiel K, Turian JV, Fidler MJ, Batus M, et al. Patterns of locoregional failure in stage III non-small cell lung cancer treated with definitive chemoradiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(5):342-8.
16. Ohyanagi F, Horai T, Sekine I, Yamamoto N, Nakagawa K, Nishio M, et al. Safety of BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in Japanese patients with unresectable stage III NSCLC after primary chemoradiotherapy: preliminary results from a Phase I/II study. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(5):718-22.
17. Butts C, Murray N, Maksymiuk A, Goss G, Marshall E, Soulieres D, et al. Randomized phase II trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6674-81.
18. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):59-68.
19. Durm G, Althouse S, Sadiq A, Jalal S, Jabbour S, Zon R, et al. Updated Results of a Phase II Trial of Concurrent Chemoradiation with Consolidation Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(10):5321.
20. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-29.
21. Peters S, Felip E, Dafni U, Tufman A, Guckenberger M, Irigoyen A, et al. Efficacy evaluation of concurrent nivolumab addition to a first-line, concurrent chemo-radiotherapy regimen in unresectable locally advanced NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 6-14) NICOLAS phase II trial. *Annals of Oncology* 2019;30 (Supplement_5).
22. Rusthoven KE, Hammerman SF, Kavanagh BD, Birtwhistle MJ, Stares M, Camidge DR. Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncol* 2009;48(4):578-83.
23. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Jr., Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558-65.
24. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):173501.
25. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393(10185):2051-8.
26. Moreno V, Gil-Martin M, Johnson M, Aljaimy R, Lopez-Criado MP, Northfelt D, et al. Cemiplimab, a Human Monoclonal Anti-PD-1, Alone or in Combination with Radiotherapy: Phase 1 NSCLC Expansion Cohorts. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(10):5366.
27. Theelen W, Peulen HMU, Lalezari F, van der Noort V, de Vries JF, Aerts J, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019.
28. Brooks ED, Chang JY. Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(2):123-35.
29. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(8):802-9.
30. Leeman JE, Rimmer A, Montecalvo J, Hsu M, Zhang Z, von Reibnitz D, et al. Histologic Subtype in Core Lung Biopsies of Early-Stage Lung Adenocarcinoma is a Prognostic Factor for Treatment Response and Failure Patterns After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(1):138-45.

Nucala formes préremplies	Prix Public [TVA incluse]	Intervention patient	
		BIM	Actif
STYLO	1x 1ml	1105,63 €	8,00 € 12,10 €
	3x 1ml	3298,15 €	8,00 € 12,10 €
SERINGUE	1x 1ml	1105,63 €	8,00 € 12,10 €
	3x 1ml	3298,15 €	8,00 € 12,10 €

NOUVEAU

PLUS AVANTAGEUX POUR VOTRE PATIENT !

NUCALA

TRIPLE PACK



3X
SERINGUE
PRÉ-
REMPLE
OU
3X
STYLO
PRÉ-
REMPLE

MAINTENANT DISPONIBLE

NUCALA 
mepolizumab

Nucala est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.¹ La dose recommandée à partir de 12 ans est de 100 mg administrés par voie SC une fois toutes les 4 semaines. Nucala 100 mg solution injectable en stylo prérempli et seringue préremplie ne sont pas indiqués pour l'administration chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. La présentation sous forme de poudre pour solution injectable est appropriée pour l'administration dans cette tranche d'âge. La dose recommandée de mépolizumab est de 40 mg administrés par voie SC une fois toutes les 4 semaines.¹ Nucala est généralement bien toléré. Dans les études cliniques, Nucala a eu une incidence similaire de réactions indésirables au placebo, à l'exception des réactions au site d'injection (8% contre 3%), qui se sont principalement produites lors des trois premières injections.¹ *L'intervention patient est la même pour le conditionnement triple que pour le conditionnement simple, à la fois pour le stylo prérempli et pour la seringue préremplie.