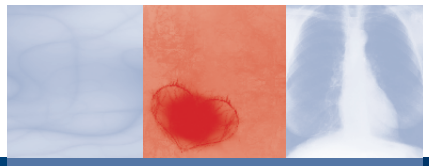
VCP
VAISSEAUX · CŒUR · POUMONS



www.vcp-bhl.be

15 février - 15 mars 2024
7x/an
Bureau de dépôt - Charleroi X
P301158
Vol 29 I N°1 I 2024

Les nouvelles recommandations ESC pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques

Compte-rendu de l'exposé de Nikolaus Marx (University Hospital Aachen) au congrès de la BSC

Le cholestérol non-HDL: état des lieux et pratique clinique

Michel P. Hermans, Fabian O. Lurquin, Sylvie A. Ahn, Michel F. Rousseau (UCL Saint-Luc, Bruxelles)

Traitement de secours anti-inflammatoire comme traitement de premier choix en cas d'asthme léger: nouvelles recommandations sur la base de l'*ERS Task Force ICS/formoterol in mild astma 2023*

Sebastian Riemann, Guy Brusselle (UZ Gent, Universiteit Gent)

Editeur responsable: V. Leclercq - 6 avenue des Fougères - 1950 Kraainem

Retrouvez VCP sur internet

VCP_29_01_F_2024

ISSN 1371-8665

Cholecomb®

Rosuvastatine/Ezetimibe

UNI DIAMICRON® 60mg

gliclazide

BEN DR BI 24 C1 GS 01 – Approval date by the medical information: 27/12/2023.

Vaisseaux Cœur Poumons

7x par an
(éditions spéciales incluses)

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

Tirage
5.650 exemplaires

Rédacteur en chef
Dr Jean-Yves Hindlet

Rédaction
Pierre Dewaele
Dr Dominique-Jean Bouilliez
Dr Alex Van Nieuwenhove

Lay-out
Sandrine Virlée

Assistante de rédaction
Orianne du Quesne

Publicité
Nathalie Mattens
n.mattens@rmnet.be

Editeur Responsable
Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel Print
(Belgique)
€210
Abonnement annuel Digital
(Belgique)
€210
abonnement@rmnet.be

UPP
Membre de l'Union des Editeurs de la Presse Périodique

Tous droits réservés, y compris la traduction, même partiellement. Paraît également en néerlandais.

reflexion medical network

Copyright
Reflexion Medical Network
Avenue des Fougères 6
1950 Kraainem
tél 02/785.07.20

ÉDITORIAL

Dépister l'insuffisance cardiaque chez le patient diabétique afin de prévenir son développement

L'insuffisance cardiaque (IC) peut se définir comme comme un syndrome clinique avec des signes et/ou des symptômes causés par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle qui est corroborée par des peptides natriurétiques élevés et/ou des preuves objectives de congestion pulmonaire ou systémique (1).

La prévalence de l'IC est de 2 à 5 fois plus élevée chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (DT2) que chez les personnes non diabétiques. Le risque de développer une IC serait même plus élevé chez les personnes atteintes de DT1 que chez celles atteintes de DT2.

Les récentes recommandations de l'AHA/ACC/HFSA (2) et du *Universal Statement* (1) sur l'IC ont toutes deux classé l'IC en 4 stades. Ainsi, toutes les personnes atteintes de diabète (DT) peuvent être considérées comme à risque accru de développer une IC (= stade A de l'IC). En outre, de nombreuses personnes atteintes de DT présentent une cardiopathie structurelle ou une augmentation des pressions de remplissage tout en restant asymptomatiques (= stade B de l'IC). Par la suite, avec l'apparition de symptômes, les patients passent au stade C, et même au stade D lorsque la maladie est avancée et interfère lourdement avec la vie quotidienne.

La survie à 5 ans après un diagnostic d'IC est de 97% au stade A, de 96% au stade B, de 75% au stade C et de 20% au stade D. Par conséquent, **l'identification précoce et l'initiation d'un traitement pour retarder ou prévenir la progression de l'IC préclinique vers l'IC clinique sont des objectifs de santé publique importants**.

La *Diabetes Technology Society* a réuni un panel international de 35 cliniciens experts en diabétologie, cardiologie, chimie clinique, néphrologie et soins primaires afin de passer en revue les données actuelles sur le dépistage de l'IC par le recours aux **biomarqueurs** chez les personnes DT (3), qui est recommandé par l'ADA (4).

Le groupe d'experts recommande 1) un dépistage avec l'un des deux peptides natriurétiques circulants (BNP ou NT-proBNP); 2) de commencer le dépistage 5 ans après le diagnostic de DT1 et au moment du diagnostic de DT2; 3) de débuter le dépistage systématique au plus tôt à l'âge de 30 ans en cas de DT1 (indépendamment de l'âge du diagnostic) et à tout âge pour le DT2; 4) de procéder à un dépistage annuel et 5) d'effectuer le test à tout moment de la journée.

Le groupe recommande également qu'un test de biomarqueur anormal définisse une **IC préclinique asymptomatique** (IC de stade B). **Ce diagnostic nécessite un suivi par échocardiographie transthoracique** pour une classification dans l'une des quatre sous-catégories de l'IC de stade B, correspondant au risque d'évolution vers une IC clinique symptomatique (IC de stade C) (voir la publication pour le détail).

L'application de ces recommandations devrait permettre d'identifier et de prendre en charge l'IC de stade A et de stade B chez les personnes diabétiques, en mettant en place tant des mesures concernant le style de vie (telles que la nutrition, l'activité physique, le sevrage tabagique) qu'une modification agressive des facteurs de risque à l'aide de traitements pharmacologiques à l'efficacité prouvée – afin de prévenir la progression vers l'IC de stade C ou l'IC avancée (IC de stade D).

L'ESC, dans ses récentes recommandations sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients DT (5) préconise également de recourir au dosage du NT-proBNP (≥ 125pg/mL) ou du BNP (≥ 35pg/mL) pour dépister l'IC, lorsque celle-ci devient symptomatique ou en cas d'ECG suspect. Nous voyons dans cette attitude une potentielle perte d'opportunité. En effet, pourquoi attendre l'expression symptomatique alors que l'on pourrait agir plus tôt, lorsque les altérations structurelles et/ou fonctionnelles cardiaques sont encore débutantes?

Pr Dr Chantal Mathieu
UZ Gasthuisberg/KU Leuven
Présidente de l'EASD

Références
1. Bozkurt B, et al. Eur J Heart F 2021;23:352-80.
2. Heidenreich PA, et al. Circulation 2022;145:e895-1032.
3. Yeung AM,..., Mathieu Ch, et al. Progress in Cardiovascular Diseases 2023;79:65-79.
4. Pop-Busui R, et al. Diabetes Care 2022;45:1670-90.
5. Nikolaus M, et al. Eur Heart J 2023;00:1-98.

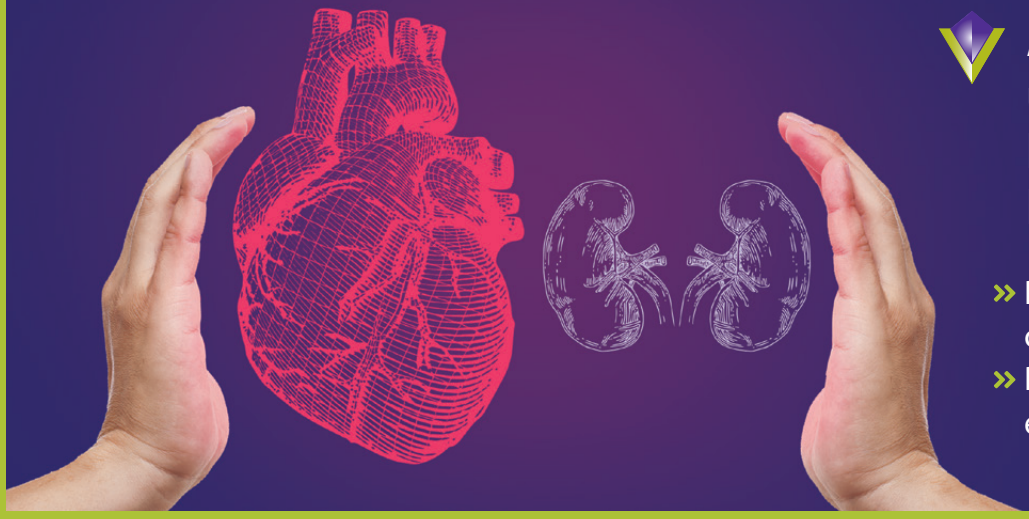
V3147F

Remboursé en B

Prix publics TVA incl. (90 comprimés)
Atozet® 10mg 44,72 €
Atozet® 20mg 54,41 €
Atozet® 40mg 54,41 €
Atozet® 80mg 54,41 €
Produit sur prescription médicale

Atozet®
(ézétimibe/atorvastatine, Organon)

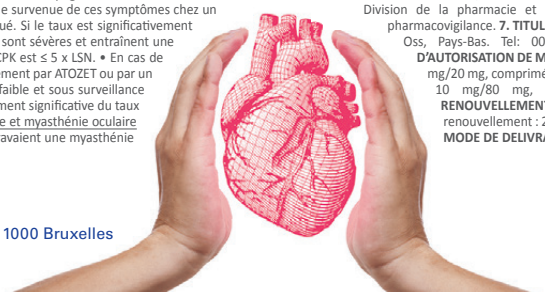
VOUS ACCOMPAGNE POUR MIEUX PROTÉGER CE QUI COMPTE LE PLUS



Atozet®, une combinaison logique après l'atorvastatine[1]

» Prévention des évènements cardiovasculaires[1]
» Pas d'adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale[1]

RESUME ABREGE DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 INDICATIONS THERAPEUTIQUES** *Prévention des événements cardiovasculaires* ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. ***Hypercholestérolémie*** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : • patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, • patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. ***Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)*** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérèse des LDL). **4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie ***Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)*** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie d'ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie d'ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 4) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. ***Hypercholestérolémie familiale homozygote*** La posologie d'ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. ***Co-administration avec d'autres médicaments*** L'administration d'ATOZET se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec ATOZET, la dose d'ATOZET ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5). ***Sujets âgés*** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). ***Population pédiatrique*** La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. ***Insuffisance hépatique*** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). ***Insuffisance rénale*** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Mode d'administration Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). ATOZET est contre-indiqué chez les patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir. **4.4 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** Myopathie/Rhabdomyolyse Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient également une statine en association à l'ézétimibe. *Avant le traitement* ATOZET doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse. Un dosage de la CPK doit être effectué avant le début du traitement dans les cas suivants : • insuffisance rénale, • hypothyroïdie, • antécédents personnels ou familiaux de myopathie héréditaire, • antécédents de toxicité musculaire lors du traitement par une statine ou un fibrate, • antécédents d'hépatopathie et/ou consommation excessive d'alcool. *Pendant le traitement* • Les patients doivent être incités à signaler sans délai toutes douleurs, crampes ou faiblesses musculaires, en particulier si elles sont accompagnées de malaise ou de fièvre ou si les signes et symptômes musculaires persistent après l'arrêt d'ATOZET. • En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par ATOZET, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté. • Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est ≤ 5 x LSN. • En cas de résolution des symptômes et de normalisation du taux de CPK, la reprise du traitement par ATOZET ou par un autre médicament contenant une statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance attentive. • Le traitement par ATOZET doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 x LSN) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse. Myasthénie et myasthénie oculaire Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). ATOZET doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Enzymes hépatiques Dans les études cliniques, des élévations des transaminases sériques (> 3 x LSN) sont survenues à plusieurs reprises chez des patients recevant de l'ézétimibe et de l'atorvastatine (voir rubrique 4.8). Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. Insuffisance hépatique Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus, ATOZET n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2). Diabète Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmentent la glycémie et qu'elles peuvent entraîner, chez certains patients à haut risque de développer un diabète, une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. **4.8 EFFETS INDESIRABLES Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'emploi d'ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables observés au cours des études cliniques d'ATOZET (ou lors de la co-administration d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalent à ATOZET) ou d'ézétimibe ou d'atorvastatine ou qui ont été rapportés depuis la commercialisation d'ATOZET ou d'ézétimibe ou d'atorvastatine sont listés dans le tableau 3. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Tableau 3 Effets indésirables : Classe de système d'organes/ Fréquence/ Effet indésirable. Infections et infestations: Peu fréquent: grippe; Fréquence indéterminée: rhinopharyngite. Affections hématologiques et du système lymphatique: Fréquence indéterminée: thrombopénie. Affections du système immunitaire: Fréquence indéterminée: hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquence indéterminée: diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. Affections psychiatriques: Peu fréquent: dépression, insomnie, troubles du sommeil ; Fréquence indéterminée: cauchemars. Affections du système nerveux: Peu fréquent: étourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies; Fréquence indéterminée: hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique, myasthénie. Affections oculaires: Fréquence indéterminée: vision floue, troubles visuels, myasthénie oculaire. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Fréquence indéterminée: acouphènes, perte d'audition. Affections cardiaques: Peu fréquent: bradycardie sinusale. Affections vasculaires: Peu fréquent: bouffées vasomotrices; Fréquence indéterminée: hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: dyspnée; Fréquence indéterminée: toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales: Fréquent: diarrhée; Peu fréquent: gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique; Fréquence indéterminée: pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. Affections hépatobiliaires: Fréquence indéterminée: hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: acné, urticaire; Fréquence indéterminée: alopécie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angioœdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif: Fréquent: myalgies; Peu fréquent: arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités; Fréquence indéterminée: myopathie/rhabdomyolyse, rupture musculaire, tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon, douleur de la nuque, gonflement articulaire, myosite, syndrome pseudo-lupique, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein: Fréquence indéterminée: gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Peu fréquent: asthénie, fatigue, malaise, œdème ; Fréquence indéterminée: douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie. Investigations: Peu fréquent: augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids; Fréquence indéterminée: leucocyturie. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥ 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : • dysfonction sexuelle; • cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4); • diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **en Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be, **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Pays-Bas. Tel: 00800 66550123 (+32 2 2418100), dpoc.benelux@organon.com **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** ATOZET 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés: BE465795, ATOZET 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés: BE465804, ATOZET 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés: BE465813, ATOZET 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés: BE465822 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 10/09/2014, Date de dernier renouvellement : 22/03/2019 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 07/2023, Date d'approbation : 07/2023 **MODE DE DELIVRANCE**: sur prescription médicale.



1. Résumé des caractéristiques produit d'Atozet®.
Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.
©2024 Groupe de sociétés Organon. Tous les droits sont réservés.
BE ATO 110122. Date of last revision: 02/2024

ORGANON
Organon Belgium SRL
Rue du Commerce 31 - 1000 Bruxelles

Vaisseaux Cœur Poumons

Mensuel - 7x 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
P. Damas,
A. de Meester,
P. Dendale,
M. De Pauw,
W. Desmet,
D. Duprez,
O. Gurné,
C. Hermans,
S. Janssens,
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.

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

3 Dépister l'insuffisance cardiaque chez le patient diabétique afin de prévenir son développement
Chantal Mathieu (UZ Leuven, KU Leuven; Présidente de l'EASD)

CARDIOLOGIE

Belgian Society of Cardiology

6 Les nouvelles recommandations ESC pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques
D'après l'exposé de Nikolaus Marx (University Hospital Aachen)

9 Fibrillation auriculaire et amyloïdose: des données qui rassurent, d'autres qui inquiètent
Claude Leroy

Vous trouverez d'autres comptes-rendus du congrès annuel de la BSC sur www.vcp-bhl.be.

11 Lithotripsie intravasculaire: de la fragmentation des calculs rénaux au traitement de l'échec du stent coronaire
Lennert Minten (KU Leuven, Stanford University), Joseph Dens (Ziekenhuis Oost-Limburg), Johan Bennett (KU Leuven, UZ Leuven)

MÉDECINE INTERNE

14 D-dimeres: revue narrative
Nadia Loumrhari (CHU UCL Namur), Loris Wauthier (Clinique St-Luc Bouge, Namur), Julien Favresse (Clinique St-Luc Bouge, Namur; Namur Research Institute for LIfe Sciences), Michaël Hardy (CHU UCL Namur), Jonathan Douxfils (Namur Research Institute for Life Sciences), Delphine Wautier (CHU UCL Namur), Medhi Khourssaji (CHU UCL Namur), François Mullier (CHU UCL Namur; Institute for Experimental and Clinical Research)

MÉTABOLISME

19 Le cholestérol non-HDL: état des lieux et pratique clinique
Michel P. Hermans, Fabian O. Lurquin, Sylvie A. Ahn, Michel F. Rousseau (UCL Saint-Luc, Bruxelles)

PNEUMOLOGIE

Belgian Pneumology Days 2023

26 Faut-il implémenter des cliniques spécialisées dans la dyspnée?
D'après les exposés de Wim Janssens (UZ Leuven) et de Anne-Catherine Pouleur (UCL Saint-Luc, Bruxelles)

30 Traitement de secours anti-inflammatoire comme traitement de premier choix en cas d'asthme léger: nouvelles recommandations sur la base de l'*ERS Task Force ICS/formoterol in mild astma* 2023
Sebastian Riemann, Guy Brusselle (UZ Gent, Universiteit Gent)

Belgian Society of Cardiology

Les nouvelles recommandations ESC pour **la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques**

Jean-Yves Hindlet, d'après l'exposé du Pr Nikolaus Marx (University Hospital Aachen)

Nikolaus Marx était l'un des orateurs étrangers invités à partager leur savoir avec les cardiologues de notre pays. Il est le premier auteur des recommandations de l'ESC pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques présentées fin août à Amsterdam. Il était donc le mieux placé pour les présenter. Résumé d'un exposé d'une belle clarté, qui illustre magnifiquement la nécessaire collaboration interdisciplinaire entre cardiologues et diabétologues.

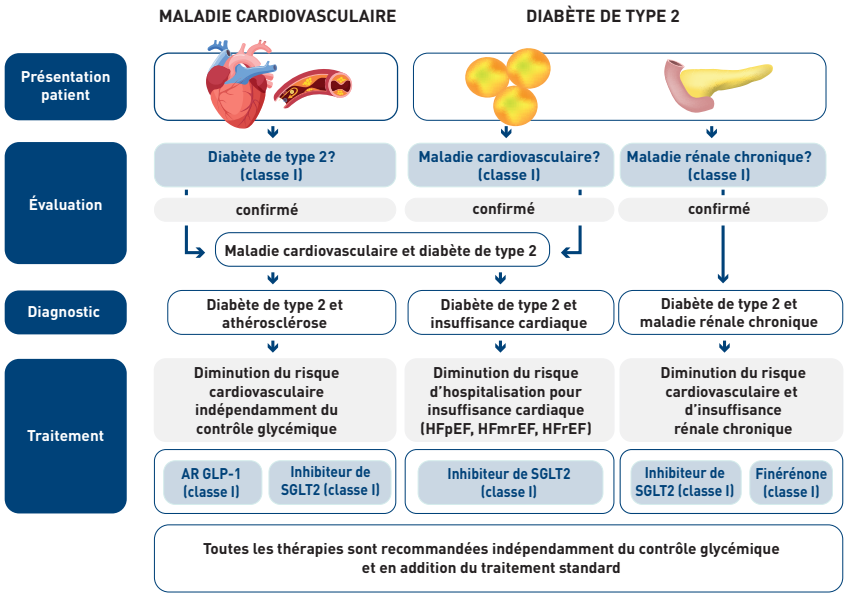
Nikolaus Marx

Vous trouverez d'autres comptes-rendus du congrès annuel de la BSC sur www.vcp-bhl.be, tels la «*keynote lecture*» du Pr Thomas Lüscher (Royal Brompton & Harefield Hospitals): «*The future of cardiology*» et l'exposé du Dr Laurent Demulier (UZ Gent): «*The dentist, endocarditis prophylaxis and risk of endocarditis*».

V3150F_JS5666F

Figure 1:

Prise en charge de la maladie cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2: approche clinique et recommandations clés.



D'après Nikolaus M, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 2023;00:1-98.

Et s'il ne fallait en retenir qu'une…

La **figure 1** résume bien l'essentiel de ces recommandations. Elle met en avant les démarches de screening et de diagnostic, qui sont motivées par le caractère péjoratif de la coexistence des maladies cardiovasculaires (MCV) et/ou des maladies rénales chroniques (MRC) et du diabète (DT). Elle souligne également toute l'importance de mettre en œuvre les traitements spécifiques – selon que l'on se retrouve dans les situations de DT et de MCV athéroscléreuse, de DT et d'insuffisance cardiaque (IC) ou de DT et de MRC – et ce indépendamment du contrôle glycémique et du traitement standard.

Dépister, dépister, dépister

Dans l'hôpital d'Aix-la-Chapelle, où officie le Pr Marx, l'HbA1c et la glycémie sont mesurées chez tous les patients hospitalisés en cardiologie et c'est précisément ce qui est recommandé. Un diagnostic de diabète est posé en cas d'HbA1c ⩾ 6,5% et de glycémie à jeun ⩾ 126mg/dL (ou, en cas de doute, par exemple lorsque l'HbA1 est > 5,7% et <6,5%, glycémie ⩾ 200mg/dL à 2h lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale). Inversement, un dépistage des MCV (maladie athéroscléreuse et IC, sur base de l'anamnèse, de l'examen physique, de l'ECG, voire du dosage du peptide natriurétique en cas de suspicion d'IC) et des maladies rénales chroniques (calcul du débit de filtration glomérulaire [DFGe] et du rapport albuminurie/créatinurie [RAC] au départ d'un échantillon urinaire) doit être impérativement et régulièrement opéré (= à chaque consultation médicale pour l'IC, 1x/an pour la MRC) chez les patients DT.

Le calcul du DFG évalue la fonction rénale et celui du rapport albuminurie/créatinurie [RAC] au départ d'un échantillon urinaire donne une idée de la protéinurie et, donc, de l'atteinte glomérulaire. Il a été montré que tant la baisse du DFGe que l'accroissement du RAC sont associés aux risques d'insuffisance rénale, de mortalité CV et de mortalité toute-cause.

Des traitements spécifiques

En cas de MCV athéroscléreuse, les recommandations insistent sur l'importance d'utiliser des traitements antidiabétiques avec bénéfice CV démontré [AR GLP-1 (liraglutide, sémaglutide SC, dulaglutide) et/ou iSGLT2 (empagliflozine, canagliflozin, dapagliflozine), indépendamment du contrôle glycémique et des autres agents hypoglycémiants en place. Le «switch» vers les produits à l'efficacité CV démontrée est recommandé même chez les patients bien contrôlés par d'autres agents hypoglycémiants. Le bénéfice CV est d'une amplitude comparable à celle observée avec des traitements tels que les statines ou les antithrombotiques. Si ces traitements au bénéfice CV démontré ne suffisent pas pour obtenir le contrôle glycémique, ils doivent être complétés par des traitements antidiabétiques avec un bénéfice CV possible (metformine, pioglitazone), voire par des traitements à la sécurité CV démontrée: autres AR-GLP1 (lixisénatide, exénatide ER, sémaglutide oral), inhibiteurs de la DPP4 (sitagliptine, alogliptine, linagliptine), autre iSGLT2 (ertugliflozine), insuline lente (glargine, degludec).

Le niveau de contrôle glycémique à atteindre est aussi fonction de l'espérance de vie du patient. On se contentera d'une HbA1c < 8,5% si l'espérance de vie est faible, mais on sera plus exigeant si elle est plus longue (< 7%, tout en évitant les hypoglycémies).

En cas d'IC, les iSGLT2 constituent la médication de première intention, quelle que soit la FEVG (donc même en cas d'HFpEF), l'HbA1c et les autres médications hypoglycémiantes. Les AR-GLP1, les iDPP4 (sitagliptine, linagliptine), les insulines lentes et la metformine ont démontré un effet neutre sur le risque d'IC et peuvent donc être utilisés en seconde intention afin d'améliorer l'équilibre glycémique chez les patients DT2 insuffisants cardiaques. Par contre, la pioglitazone et la saxagliptine sont contre-indiquées chez ces

patients en raison d'une augmentation du risque d'hospitalisation pour IC. De nouveau, il est recommandé de remplacer les médicaments antidiabétiques en place par des molécules avec un bénéfice prouvé sur l'IC.

La réduction du risque CV chez les patients DT atteints de MRC combine le contrôle du risque CV et du risque rénal. La prescription d'une statine (ou statine+ézétimibe) adresse spécifiquement le risque CV et l'administration de la dose maximale tolérée d'IEC ou d'ARA2 le risque rénal. L'obtention d'une PA ⩽ 130/80mmHg, la prescription d'un iSGLT2 (pour autant que le DFGe soit ⩾ 20mL/min) et d'un nouvel antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes non stéroïdiens, la finérénone (en cas de DFG > 60mL/min/m^2 avec un RACu ⩾300mg/g ou en cas de DFG entre 25-60mL/min/m^2 avec un RACu >30mg/g), réduisent à la fois le risque d'événement CV et celui d'IRC. Le traitement hypoglycémiant peut être intensifié par l'ajout d'un AR-GLP-1 (les AR-GLP1 peuvent être utilisés jusqu'à une DFGe > 15mL/min/1,73m^2), avec un bénéfice démontré sur la réduction du poids, du risque CV et de l'albuminurie. Si cela ne suffit toujours pas, l'addition de metformine, d'un iDPP4 ou d'une insulinothérapie peut être envisagée.

Prédire le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques

Une évaluation systématique du risque CV doit être réalisée chez tous les diabétiques entre 40 et 69 ans, sans atteinte cardiovasculaire ou d'organe cible sévère avérée (atteinte organe cible sévère = soit DFGe < 45ml/min/1,73m^2 indépendamment de l'albuminurie, soit un DFGe 45-59ml/min/1,73m^2 et une microalbuminurie [RAC 30-300mg/g], soit une protéinurie [RAC > 300mg/g], soit la présence d'une maladie microvasculaire dans au moins 3 sites différents).

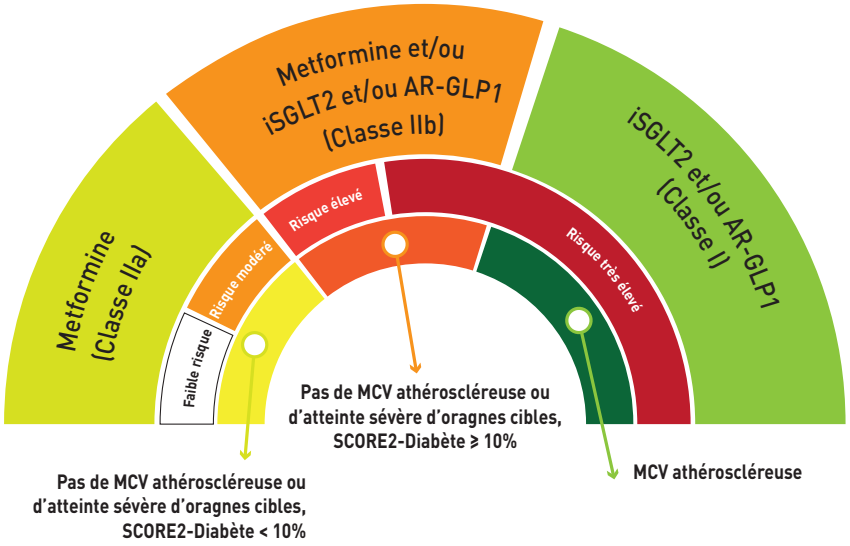
Cette stratification du risque CV se fait à l'aide d'un score dédié, SCORE2-Diabète, qui est dérivé du SCORE2 classique mais mieux adapté aux patients diabétiques. Il permet d'estimer le risque d'événement CV fatal et non fatal à 10 ans (décès CV, infarctus du myocarde, AVC) à partir des facteurs de risque CV (âge, fumeur actif, TAS, cholestérol total et HDL-C), mais aussi d'informations concernant le diabète (âge au diagnostic, HbA1c, DFGe) (score accessible gratuitement via l'App «*ESC CVD Risk Calculation*»). On distingue le très haut risque CV, le haut risque (risque d'événements à 10 ans 10-<20%), le risque modéré (5-<10%) et le faible risque (< 5%). Les patients diabétiques avec une maladie athéromateuse avérée ou avec une atteinte sévère d'organes cibles sont d'emblée classés à très haut risque CV.

Et le diabète de type 1?

Les recommandations abordent naturellement bien d'autres points, dont la prise en charge de la maladie coronarienne, des pathologies aortiques, de l'artériopathie périphérique, des arythmies, ou encore du diabète de type 1 (DT1). Concernant ce dernier, le Pr Marx concède que les données sont beaucoup moins fournies que pour le DT2 et que les recommandations sont donc moins fortes. La prudence de ses réponses aux questions posées par le cas clinique soumis par le Pr Agnès Pasquet (St Luc), qui modérait la session avec le Pr Bernard Cosyns (UZ Brussel), a parfaitement illustré la chose...

Figure 2:

Choix des médicaments hypoglycémiants en fonction du niveau de risque CV.



Et agir en conséquence...

Le niveau de risque détermine le niveau de contrôle lipidique requis: LDL-C < 100mg/dL si risque modéré, < 70mg/dL si risque élevé (si la cible n'est pas atteinte avec un traitement par statines à haute intensité, une association avec l'ézétimibe est préconisée) et < 55mg/dL si risque très élevé (si la cible n'est pas atteinte avec un traitement par statines à haute intensité, une association avec l'ézétimibe voire avec un anti-PCSK9 est recommandée).

Le niveau de risque permet aussi de choisir le traitement antidiabétique à privilégier (**Figure 2**).

Par ailleurs, l'intérêt de prescrire de l'aspirine en prévention primaire est tout à fait relativisé, en raison du rapport bénéfice/risque hémorragique défavorable.

Que devons-nous absolument retenir de ces recommandations?

La réponse de Nikolaus Marx tient en quelques points: mesurer la glycémie et l'HbA1c chez tout patient hospitalisé pour un motif CV, calculer sur une base régulière le DFGe et le RAC chez tout patient DT, calculer le risque CV chez les patients DT sans atteinte avérée, être attentif au risque d'IC et mettre en œuvre le traitement le plus adapté en fonction du risque CV.

Belgian Society of Cardiology

Fibrillation auriculaire et amyloïdose: des données qui rassurent, d'autres qui inquiètent

Claude Leroy

En marge des congrès, on trouve généralement des posters répercutant des études intéressantes, bien que n'ayant pas fait l'objet d'exposés. C'était encore le cas lors du congrès 2024 de la BSC, avec plusieurs études belges dignes d'intérêt. Petite sélection.

La chirurgie aortique serait trop peu proposée aux patients porteurs d'une FA

L'étude de **D. De Azevedo** et al., réalisée majoritairement par des médecins du service de cardiologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc (1), s'est penchée sur les possibles liens pronostiques entre la fibrillation auriculaire et la sténose aortique (SA), qui coexistent souvent. Plus précisément, ils se sont demandé si la FA aggravait le pronostic des patients présentant une SA ou si elle n'était somme toute qu'un marqueur de cardiopathie avancée. Ils ont également voulu savoir si la présence d'une FA pouvait influencer l'évaluation du degré de sévérité de la SA et donc interférer avec la décision de proposer ou pas un remplacement valvulaire aortique (RVA).

3.463 patients consécutifs du registre Bel-F-ASt et porteurs d'une SA sévère (mais avec une FEVG > 50%) ont été inclus dans leur étude. L'âge moyen était de 77 ans, et 23,8% des patients présentaient une FA. Au cours du suivi médian de 37 mois (IIQ : 17-60), les patients porteurs d'une FA affichaient un taux de survie à 5 ans significativement inférieur (p < 0,001) à celui des patients en

V3152F_JS5569F

rythme sinusal (RS), qu'ils aient ou non bénéficié d'un RVA: 23,6% dans le groupe FA/RVA- versus 36,4% dans le groupe FA/RVA+, et 75,4% dans le groupe RS/RVA- versus 82% dans le groupe RS/RVA+. Ces différences persistaient après ajustement pour diverses variables pertinentes, dont le délai avant RVA (RR: 1,21; p = 0,042).

Pour les auteurs, il convient de lancer des études prospectives pour mieux comprendre l'impact pronostique de la FA chez les patients présentant une sténose aortique. Mais d'autres chiffres troublants se sont également fait jour, répondant à la deuxième question soulevée. Ainsi, même après ajustement pour divers facteurs cliniques, les patients FA étaient moins souvent référés au chirurgien pour envisager un RVA (72,3% versus 85,4%), et ils bénéficiaient moins souvent de cette intervention chirurgicale (RR: 0,78; p <0,001). Pourtant, l'analyse statistique montre que la RVA était significativement bénéfique tant dans un contexte de FA que de RS (RR: 0,24; p < 0,001), avec un niveau équivalent de bénéfice procuré (p = 0,717).

Une étude belge sur les facteurs pronostiques de l'amyloïdose cardiaque

L'équipe de **K. Bennis** et al. (Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles) a voulu évaluer rétrospectivement les caractéristiques d'une cohorte monocentrique de patients diagnostiqués porteurs d'une amyloïdose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CA) ou à chaînes légères (AL-CA, moins fréquente) entre mars 2006 et septembre 2022 (2).

La cohorte comprenait 78 patients, dont 21% de femmes. Il s'agissait de 33 cas d'AL-CA et de 45 cas d'ATTR-CA. Ces derniers étaient en moyenne plus âgés (78 ans), avec une prévalence nettement plus élevée de fibrillation auriculaire (38% versus 6%; p = 0,003), un indice de masse myocardique supérieur (143 ± 41 versus 117 ± 41g/m²; p = 0,009) et un strain longitudinal global inférieur (-13 ± 6 versus -17 ± 6; p = 0,040).

Après un suivi de 24 ± 21 mois, respectivement 47% des patients ATTR-CA et 59% des patients AL-CA avaient répondu au critère de mortalité et/ou d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque. En ce qui concerne le risque de décès, la présence d'une AL-CA y était plus fortement corrélée (RR: 3,9; p = 0,002), tout comme la classe fonctionnelle de la NYHA (RR: 2,9 pour classe III/IV; p = 0,001), indépendamment l'une de l'autre.

Pour les auteurs, l'analyse de cette cohorte montre que des paramètres cliniques simples (dont la classification fonctionnelle de la NYHA) et l'imagerie portant sur la fonction diastolique sont des outils pronostiques puissants pour stratifier le risque dans l'amyloïdose cardiaque.

FA: l'ablation est-elle à conseiller également aux patients âgés et fragiles?

Avec le vieillissement de la population, la question se pose toujours plus de savoir si un geste opératoire (et/ou l'anesthésie qui y est éventuellement associée) n'augmente pas le risque de mortalité et de morbidité en cas d'âge avancé et d'une santé fragile. L'équipe de **M. Lange** et al. des CHU HELORA (La Louvière) a voulu vérifier ce qu'il en était par l'ablation chez des patients porteurs d'une fibrillation auriculaire. Leur étude (3) était de taille limitée, portant seulement sur les 53 patients âgés d'au moins 75 ans et qui avaient bénéficié d'une primo-ablation dans leur centre entre 2020 et 2022, mais elle a permis d'obtenir quelques chiffres statistiquement significatifs et intéressants. Pour cette étude, les auteurs ont utilisé le score CPS pour catégoriser les patients en termes de fragilité clinique (score > 3; 25 patients) ou de non fragilité (score ⩽ 3; 28 patients). Aucune différence significative n'est apparue pour l'âge entre ces deux groupes (médiane: environ 78,5 ans). Les chiffres étaient par contre significativement moins chez les patients fragiles pour le score CHA2DS2-VASc, l'insuffisance cardiaque, le port d'un pacemaker, la durée de la FA supérieure à 10 ans et le taux d'hospitalisation au cours des deux dernières années. A l'inverse, aucune différence significative n'a été observée pour les AIT/AVC, mais le faible nombre de patients ayant subi un tel événement limite la puissance statistique de ce critère.

Après ablation, tant le taux de récidives que de complications, de réhospitalisations, de traitements médicamenteux au long cours et de mortalité toutes causes confondues étaient statistiquement comparables entre les deux groupes. La seule différence portait sur l'amélioration de la qualité de vie, rapportée par 96% des patients non fragiles contre 62% des patients fragiles.

En conclusion, les auteurs affirment que l'ablation est sûre et efficace chez le patient âgé, qu'il soit considéré comme cliniquement fragile ou non.

Références
1. De Azevedo D et al. Impact of atrial fibrillation in severe aortic stenosis.
2. Bennis K et al. Cardiac amyloidosis: characteristics and pronostic factors of a Belgian cohort.
3. Lange M et al. Is atrial fibrillation ablation suitable in our most fragile elderly patients?

Lithotripsie intravasculaire: de la fragmentation des calculs rénaux au traitement de l'échec du stent coronaire

Lennert Minten[1,4], Joseph Dens[3], Johan Bennett[1,2]
1. Department of Cardiovascular Sciences, KU Leuven
2. Department of Cardiovascular Medicine, UZ Leuven
3. Department of Cardiology, Ziekenhuis Oost-Limburg
4. Division of Cardiovascular medicine, Stanford University, Stanford, Californie, États-Unis

Lennert Minten

La technique de la lithotripsie, connue pour son utilisation dans la fragmentation des calculs rénaux, peut également être appliquée en intracoronaire depuis quelques années. Les sténoses coronaires avec calcification étendue sont difficiles à traiter et la pose d'un stent donne de moins bons résultats, à court et à long terme. Lors d'études non randomisées, sans véritable comparaison avec d'autres techniques, la lithotripsie intravasculaire s'est avérée être un moyen sûr et efficace de traiter des sténoses des artères coronaires natives. Les connaissances relatives à l'utilisation chez des patients présentant une resténose intra-stent sont encore peu nombreuses, mais nous avons publié récemment le plus grand registre en la matière. Il en ressort que la lithotripsie intravasculaire constitue une alternative sûre et valable afin de traiter la resténose intra-stent due tant à une sous-expansion aiguë qu'à un échec tardif du stent. Ces résultats ouvrent la voie à une utilisation plus fréquente de cette technique.

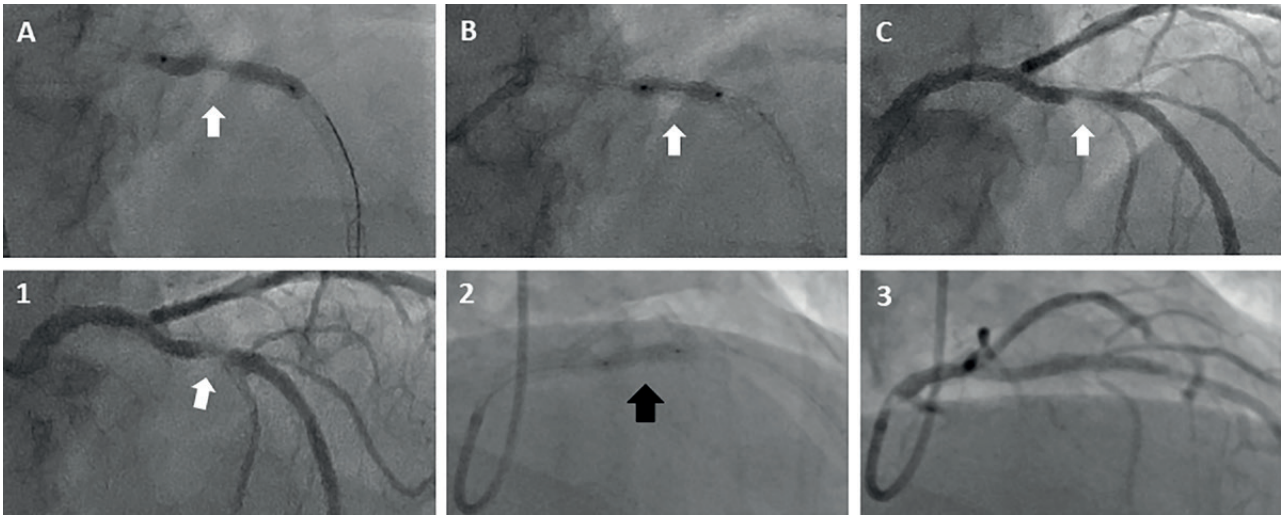
La technique de la lithotripsie

La lithotripsie, une technique relativement ancienne qui consiste à faire passer des impulsions électriques entre deux électrodes afin de créer une onde d'énergie acoustique, est connue de longue date grâce à son utilisation dans le traitement des calculs rénaux. L'aspect intéressant de la technique est que les ondes sonores n'engendrent pas d'effet marqué sur les tissus mous, mais ont une force destructrice sur les structures dures telles que les calcifications au sein de l'organisme. Lorsqu'un investisseur, un ingénieur en électricité et un clinicien de Stanford (le Dr Todd Brinton) ont mis en commun leurs réflexions, ils ont entrevu la possibilité de mieux prendre en charge un problème clinique fréquent et important, à savoir la sténose coronaire fortement calcifiée. Si la vague d'énergie pouvait être délivrée dans l'artère coronaire, les plaques calcifiées dures présentes dans l'intima et la media pourraient potentiellement être fragmentées, ce qui faciliterait la dilatation par ballonnet et la pose d'un stent par voie percutanée dans ces lésions, généralement difficiles à traiter. La technique (*Shockwave C2 Coronary intravascular lithotripsie* (IVL) *Catheter, Shockwave Medical*) a été développée et, en 2017, approuvée pour un usage clinique en Europe.

V3144F

Figure 1:

Panneau A. Pose d'un DES dans l'artère interventriculaire antérieure (LAD) proximale, avec sous-expansion nette dans le segment central du stent (flèche blanche) qui, malgré la post-dilatation à une pression élevée (panneau B, flèche blanche), reste présente à la fin de la procédure (panneau C, flèche blanche). Quelques mois plus tard, le patient présentait un syndrome coronarien aigu dû à une resténose intra-stent sévère au site de la sous-expansion (panneau 1, flèche blanche). La pose d'un ballonnet à ondes de choc de 3,0 x 12mm (panneau 2, flèche noire) a corrigé la sous-expansion, avec un très bon résultat final (panneau 3).



Le problème du calcium coronaire

Les lésions coronaires accompagnées de calcifications importantes sont difficiles à traiter. Les calcifications réduisent la compliance vasculaire et sont associées à une sous-expansion du stent, à une malapposition du stent et tant à une thrombose aiguë de stent qu'à un échec chronique du stent avec resténose intra-stent (RIS) (1). L'étude prospective DISRUPT CAD III, à un seul bras de traitement, a inclus 431 patients atteints de sténoses coronaires sévèrement calcifiées de novo, traités par IVL (2). Elle a atteint le critère d'évaluation de la sécurité prédéfini, 92,2% des patients ne présentant pas de problème cardiovasculaire majeur après 30 jours. En outre, 92,4% des patients ont atteint le succès procédural, tandis que l'imagerie intracoronaire a confirmé que l'IVL avait provoqué des fractures longitudinales dans différents plans des dépôts de calcium dans 67,4% des lésions coronaires. Une limitation importante des études DISRUPT I-IV est toutefois qu'il ne s'agissait pas d'essais contrôlés randomisés. En d'autres termes, que l'IVL n'a pas été comparée à un conventionnel «NC scoring balloon» ou à un «cutting balloon».

Échec du stent intracoronaire

Étant donné que les calcifications coronaires peuvent induire une sous-expansion du stent et que cette sous-expansion est une cause importante et potentiellement évitable de RIS, il semble possible que le traitement par ondes de choc puisse également jouer un rôle ici (3). Il s'agit toutefois d'une utilisation *off-label* et, de ce fait, peu de données sont disponibles à ce sujet. Il existe un risque que le traitement par IVL intra-stent puisse modifier les polymères renfermant le médicament du stent médicamenteux (*drug eluting stent*, DES) et, dès lors, que le médicament soit libéré de manière chronique plutôt qu'aiguë, ce qui pourrait évidemment accroître le risque de RIS à long terme (4). **Cet effet des ondes de choc sur les polymères/la délivrance des médicaments est un problème potentiel des stents qui viennent d'être implantés, mais il n'a probablement plus aucun impact sur les stents en place depuis longtemps, et vraisemblablement jamais en présence de stents bio-résorbables**. Quelques études fournissent de plus amples informations en la matière et dressent un tableau plutôt rassurant. Le registre CRUNCH a inclus 70 patients présentant une sous-expansion du stent persistante due à des calcifications sévères et a rapporté un taux de réussite de 92% de l'IVL intra-stent, sans complications liées à la procédure ni intra-hospitalières (5).

Registre COIL

Nous avons récemment publié les résultats du plus grand registre (COIL) jusqu'à présent sur ce thème (6). 102 patients connaissant un échec de stent, dans 9 hôpitaux, et ayant subi une IVL à la suite de cet échec, ont été inclus et suivis pendant un an. Au vu des résultats positifs, les conclusions suivantes ont été tirées: **1. L'IVL est un traitement sûr de l'échec du stent, y compris en cas de sous-expansion aiguë du stent; 2. L'IVL s'avère efficace pour élargir la lumière de l'artère coronaire et réduire le pourcentage de sténose dans les lésions précédemment stentées; 3. Un patient sur six a développé un événement cardiovasculaire majeur, ce qui montre qu'il s'agit d'une population à très haut risque cardiovasculaire; 4. La présence de sténoses**

coronaires tant ostiales que longues était prédictive d'un moins bon pronostic en ce qui concerne les événements cardiovasculaires après un an.

La **figure 1** montre un exemple de patient inclus dans l'étude COIL.

Autres techniques

En plus des bons résultats des deux registres, il est important de signaler que, contrairement à certaines autres techniques d'athérectomie, les actes techniques sont très simples et qu'une grande courbe d'apprentissage n'est pas nécessaire pour maîtriser cette technique. **En cas de SIR à la suite d'une sous-expansion du stent, les ondes de choc sont donc la technique la plus simple, outre le laser**. Par ailleurs, les ondes de choc et le laser respectent la cage du stent, contrairement à l'athérectomie rotationnelle (rotablator), qui peut abîmer la cage du stent et dont les résultats ne sont pas toujours aussi bons (7).

Conclusion

En conclusion générale, nous pouvons dire que l'IVL constitue une option importante dans le traitement (modification de la plaque en vue de la pose d'un stent) des sténoses coronaires calcifiées. Elle s'avère en outre être une alternative sûre et valable afin de traiter la resténose intra-stent due tant à une sous-expansion aiguë qu'à un échec tardif du stent. Cette technique devrait dès lors être utilisée très fréquemment à l'avenir.

Références

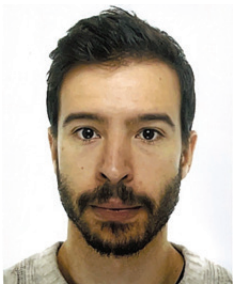
1. De Maria GL, Scarsini R, Banning AP. Management of Calcific Coronary Artery Lesions: Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? JACC: Cardiovascular Interventions. 2019;12(15):1465-78.
2. Hill JM, Kereiakes DJ, Shlofmitz RA, Klein AJ, Riley RF, Price MJ, Herrmann HC, Bachinsky W, Waksman R, Stone GW. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(22):2635-46.
3. Kang SJ, Mintz GS, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Han KH, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation intravascular ultrasound analysis. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2011;4(1):9-14.
4. Achim A, Alampi C, Krivoshei L, Leibundgut G. In vitro effect of intravascular lithotripsy on the polymer of a drug-eluting stent. EuroIntervention. 2022;18(4):e333-e4.
5. Tovar Forero Natalia M, Sardella G, Salvi N, Cortese B, di Palma G, Werner N, Aksoy A, Escaned J, Salazar HC, Gonzalo N, Ugo F, Cavallino C, Sheth NT, Kardys I, Van Mieghem Nicolas M, Daemen J. Coronary lithotripsy for the treatment of underexpanded stents: the international; multicentre CRUNCH registry. EuroIntervention. 2022;18(7):574-81.
6. Kuzemczak M, Lipiecki J, Jeyalan V, Farhat H, Kleczy?ski P, Legutko J, Minten L, Bennett J, Poels E, Dens J, Spyridopoulos I, Kunadian V, Paw?owski T, Gil R, Egred M, Zaman A, Alkhalil M. Clinical outcomes of coronary intravascular lithotripsy in patients with stent failure (COIL registry). International Journal of Cardiology. 2023;391:131274.
7. Dahl Jv, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, Schiele F, Thomas M, Commeau P, Ramsdale DR, Garcia E, Hamm CW, Hoffmann R, Reineke T, Klues HG. Rotational Atherectomy Does Not Reduce Recurrent In-Stent Restenosis. Circulation. 2002;105(5):583-8.

D-dimeres: revue narrative

Nadia Loumrhari[1], Loris Wauthier[2], Julien Favresse[2,3], Michaël Hardy[4,5], Jonathan Douxfils[6,7], Delphine Wautier[1], Medhi Khourssaji[4], François Mullier[4,5]

1. Orthopedic surgery department, Namur Thrombosis and Hemostasis Center, Yvoir; Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur
2. Department of Laboratory Medicine, Clinique St-Luc Bouge, Namur
3. Department of Pharmacy, Namur Research Institute for LIfe Sciences, University of Namur
4. Namur Thrombosis and Hemostasis Center, Hematology Laboratory, Yvoir; Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur
5. Institute for Experimental and Clinical Research (IREC), Pôle Mont Godinne (MONT), UCLouvain, Yvoir
6. Department of Pharmacy, Namur Thrombosis and Hemostasis Center, Namur Research Institute for Life Sciences, University of Namur
7. QUALIblood s.a., Namur

Nadia Loumrhari


Medhi Khourssaji

Les D-dimères sont des produits solubles issus de la dégradation de la fibrine par la plasmine. Les D-dimères peuvent donc être considérés comme un biomarqueur de l'activation *in vivo* de la coagulation et de la fibrinolyse, dont la principale application clinique dans la pratique quotidienne est l'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Les D-dimères ont également été étudiés pour évaluer le risque de récidive de la MTEV et aider à définir la durée optimale du traitement anticoagulant en cas de MTEV et pour dépister les personnes présentant un risque accru de MTEV.

Cette analyse narrative vise à 1) revoir la définition des D-dimères, 2) discuter des variables pré-analytiques affectant la mesure des D-dimères, 3) revoir et comparer les performances des tests et certaines variables post-analytiques (par exemple, différentes unités et seuils ajustés à l'âge), et 4) discuter de l'intérêt de la mesure des D-dimères dans différents contextes cliniques, y compris la grossesse, le cancer et la Covid-19.

V3132F

Les D-dimères: un paramètre de laboratoire aux multiples facettes

Le terme «D-dimères» est largement utilisé pour désigner un mélange de produits de dégradation de la fibrine par la plasmine. Les D-dimères se distinguent des autres produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (PDFs) par la liaison covalente (action du facteur XIII activé) (**Figure 1**). **Les taux plasmatiques de D-dimères indiquent donc une activation in vivo de la coagulation et de la fibrinolyse**, mais pas nécessairement dans le système vasculaire (**Figure 1**). La demi-vie plasmatique des D-dimères est d'environ 6 à 8 heures. L'élimination se fait par excrétion rénale et par les cellules mononucléaires phagocytaires. Chez les sujets sains, le taux de D-dimères est faible en raison de la conversion physiologique du fibrinogène en fibrine. Les immunodosages des D-dimères sont conçus pour détecter un épitope spécifique sur les produits de dégradation de la fibrine réticulée par le facteur XIIIa. Chaque anticorps monoclonal a sa propre spécificité (1).

Considérations préanalytiques

La phase préanalytique (incluant les étapes allant de la prescription de l'examen jusqu'au traitement de l'échantillon au laboratoire) est un déterminant majeur de la qualité des résultats. L'impact des variables préanalytiques sur les D-dimères est résumé dans le tableau 1. La littérature est plutôt rassurante à ce sujet. Néanmoins, l'interférence potentielle de l'hémolyse n'est pas à négliger (**Tableau 1**) (1).

Considérations analytiques

Il existe de multiples sources d'hétérogénéité dans les dosages des D-dimères. Ces différences incluent notamment la spécificité des anticorps monoclonaux, les différentes tailles de fragments détectés, les différences dans les unités utilisés et les seuils cliniques, ainsi que l'absence de référence internationale pour la réalisation et l'interprétation de ces tests. Les D-dimères sont rapportés en (unités) FEU ou DDU. Des études prospectives ont été réalisées pour valider les seuils avec certains réactifs (Vidas, AxSYM, STA Liatest). En l'absence de telles études, une comparaison avec des tests validés doit être effectuée comme l'exige la nouvelle règlementation sur le diagnostic in vitro (IVDR). Un CV < 10% doit être observé au seuil de décision diagnostique. Pour garantir l'utilité clinique dans les situations d'urgence, le *Turn around time* (TAT) des D-dimères doit être < 1h (1).

Les D-dimères doivent être mesurés avant le début de l'anticoagulation, car ils ont

Figure 1:

Mécanisme de production des D-dimères (1). Les molécules de fibrinogène sont composées de deux domaines «D» reliés à un domaine «E» central par des spires. Sous l'action de la thrombine, les fibrinopeptides A (et B) sont clivés. Les monomères de fibrine s'assemblent pour former des polymères. Les polymères de fibrine sont ensuite stabilisés par l'action du facteur XIIIa, qui lie de manière covalente deux domaines D adjacents de deux monomères de fibrine différents par l'intermédiaire de leurs chaînes gamma et établit de multiples liaisons covalentes entre les extensions de la chaîne alpha (non illustré). Une fois que le plasminogène est activé en plasmine, cette dernière clive le polymère de fibrine stabilisé. Le produit final de la dégradation de la fibrine est l'espèce DDE, comprenant deux domaines D liés de façon covalente et associés à un nodule E. Le terme «D-dimères» comprend un mélange large de produits de dégradation de la fibrine «cross-linked» avec une gamme large de poids moléculaire (environ 200 à plus de 10.000kDa).

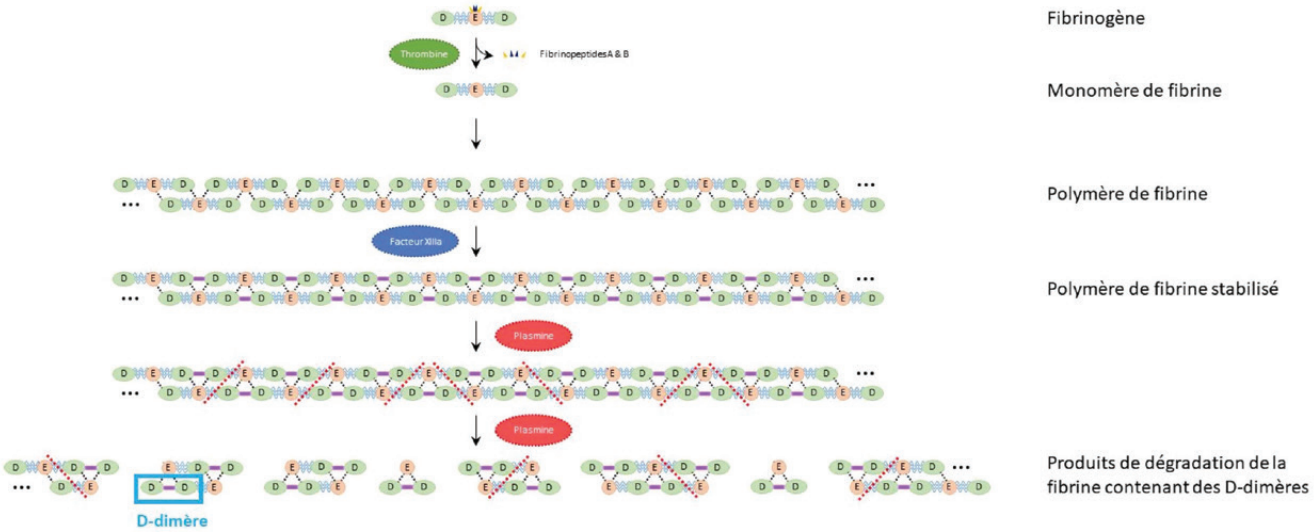


Tableau 1:

Données préanalytiques spécifiques concernant le test des D-dimères.

Variables préanalytiques	Recommandations générales pour les laboratoires d'hémostase	Données spécifiques concernant les D-dimères
Collecte d'échantillons		
Calibre de l'aiguille	19-22 G	23-25 G également tolérés
Système papillon	Découragé	Toléré
Tube de collecte	Matériau non activant (verre siliconé ou plastique polypropylène)	Verre ou plastique
Anticoagulant	Citrate de sodium 3,2 % (105-109mmol/L)	Citrate de sodium ou héparine*
Utilisation d'un garrot	Retiré dès que l'aiguille est dans la veine (1 à 2 minutes maximum)	L'utilisation d'un garrot plus long (c.-à-d. 3 minutes) n'est pas tolérée
Livraison de l'échantillon au laboratoire	À température ambiante (15-22°C), en position verticale, généralement < 1 heure	PTS toléré
Traitement des échantillons		
Centrifugation	À température ambiante, 1 500 x g pendant au moins 15 minutes.	Protocole plus rapide autorisé (à température ambiante, 4.500 x g pendant 2 minutes)
Substances interférentes	Ne pas analyser les échantillons présentant une hémolyse.	Interférence de l'hémolyse variable en fonction de la méthodologie
Stabilité, stockage et effets congélation/décongélation	À température ambiante (15-22 °C), pas plus de 4 heures.	Au moins 24 heures à température ambiante ou à 2-8°C ou des années à -60 à -80°C Pas d'impact de la procédure congélation/décongélation

PTS = système de tubes pneumatiques

tendance à diminuer progressivement après le début de l'anticoagulation, avec une réduction significative de 25% dans les 24 heures suivant l'instauration de l'héparine (2).

Applications cliniques

Les D-dimères sont largement utilisés pour exclure une MTEV chez les patients présentant une probabilité clinique pré-test faible à intermédiaire. L'ISTH recommande une limite inférieure de l'intervalle de confiance de la valeur prédictive négative ⩾ 98%.
D'autres indications du dosage des D-dimères comprennent l'évaluation du risque de thrombose récurrente, l'orientation du traitement anticoagulant, le diagnostic et le suivi de la CIVD, l'exclusion de la dissection aortique aiguë (DAA) et la prédiction et la gestion des complications thrombotiques chez les patients atteints d'infections graves. Nous nous proposons ici de discuter de l'utilisation du test des D-dimères pour l'exclusion de la MTEV, la prédiction d'une thrombose chez les patients hospitalisés ou d'une récidive, ainsi que pour le diagnostic et le suivi de la Covid-19.

Exclusion de la maladie thromboembolique veineuse

Épidémiologie

La MTEV englobe à la fois la TVP et l'EP. Son incidence est de 104-183 pour 100.000 personnes-années en Europe et augmente avec l'âge (2). Le risque de MTEV est accru en présence de facteurs favorisant (intervention chirurgicale majeure, hospitalisation, traumatisme avec immobilisation, thrombophilie, obésité, cancer actif, grossesse ou post-partum et prise de contraceptifs oraux (4, 5). Cette pathologie entraîne des coûts de santé considérables.

Règles de prédiction clinique (RPC)

Les directives internationales recommandent l'utilisation de RPC combinée au dosage des D-dimères pour identifier les patients suspects de MTEV chez qui l'imagerie peut être évitée (6, 7). Cela réduit le risque de faux négatifs en cas de thrombus de petite taille, de traitement anticoagulant ou de timing inapproprié pour les D-dimères après l'événement thrombotique (trop tôt ou trop tard).

Les scores de Wells et de Genève révisé sont largement utilisés pour la suspicion d'EP et ont des performances diagnostiques comparables. En cas de suspicion de TVP, le score de Wells est généralement utilisé (4, 7, 8).

La RPC et les D-dimères combinés sont considérés comme sûrs si les événements thromboemboliques sont inférieurs à 1-2% après 3 mois chez les patients chez qui la MTEV a été exclue sans imagerie. Ce seuil dépend toutefois de la prévalence de la maladie. La mesure des D-dimères n'est pas nécessaire chez les patients classés dans la catégorie «élevé ou probable» ou «modéré/élevé» pour lesquels l'imagerie est recommandée (8).

Des efforts restent à faire pour améliorer l'utilisation des RPC (sous-utilisation) et des D-dimères (mesurés même en cas de probabilité clinique élevée).

Seuil ajusté à l'âge

Une augmentation des D-dimères est observée avec l'âge (1), ce qui diminue la

spécificité du test pour le diagnostic de la MTEV chez les personnes âgées et conduit à des investigations inutiles (0-18%, ⩾ 80 ans vs 49-67%, < 50 ans). Par conséquent, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été proposé (correspondant à l'âge multiplié par 10µg/L chez les personnes âgées de 51 ans ou plus). Ces seuils ajustés à l'âge et validés sont désormais recommandés par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et par d'autres sociétés savantes (2) pour les patients suspects d'EP) mais restent peu répandus (<10%) (10, 11).
La performance du seuil ajusté à l'âge n'est pas la même pour tous les dosages de D-dimères. La VPN était > 97% pour neuf tests (Vidas, Innovance, Pathfast, HemosIL HS500, Tina-Quant, AQT90 et STA Liatest) et > 99% pour cinq autres (STA Liatest, AxSYM, Vidas, Innovance et HemosIL HS).

Seuils ajustés à la probabilité clinique

Les seuils de D-dimères ajustés en fonction de la probabilité clinique peuvent améliorer la prise en charge diagnostique de la MTEV en identifiant un groupe plus important de patients chez qui l'imagerie peut être évitée et ceci sans impact sur la VPN (11,12).
L'étude prospective YEARS a validé l'utilisation d'un algorithme combinant une règle de décision clinique (CDR) basée sur des signes cliniques de TVP, d'hémoptysie et d'EP comme diagnostic le plus probable et sur différents seuils de D-dimères (500 ou 1.000µg/L FEU (Vidas, Tina-Quant, STA Liatest, Innovance)) (13). L'utilisation d'un seuil de D-dimères ajusté à l'âge n'a pas de valeur ajoutée dans l'algorithme YEARS (14).
Les seuils ajustés en fonction de la probabilité clinique et les stratégies combinées peuvent donc s'avérer plus efficaces que les seuils ajustés en fonction de l'âge pour limiter les examens d'imagerie.

MTEV et grossesse

Le taux de D-dimères augmente pendant la grossesse et le post-partum avec un taux de D-dimères supérieur au seuil de 500µg/L de 15%, 71% et 96% au cours des premier, deuxième et troisième trimestre, respectivement (STA Liatest), ce qui complique le diagnostic de MTEV (15). Les D-dimères reviennent à la normale vers la 6e semaine du post-partum.
Le risque de MTEV est multiplié par 4 ou 5 pendant toute la grossesse et atteint son maximum dans le post-partum. Bien que la MTEV soit peu fréquente (1 à 2 pour 1.000 grossesses), l'EP aiguë reste l'une des principales causes de décès maternel dans les pays occidentaux.
Les scores de Wells et de Genève (9) ont été évalués dans la population générale.
L'algorithme YEARS a récemment été adapté aux femmes enceintes et a démontré que l'EP pouvait être exclue durant la grossesse (13,16). Le recours à l'angiographie pulmonaire (CTPA) a pu être évité chez 32 à 65% des patientes, avec un seul cas de TVP rapporté dans une cohorte de 498 sujets (195 avec une évaluation négative) (16).

Une méta-analyse récente évaluant l'utilisation des D-dimères chez les femmes enceintes a rapporté que le risque thromboembolique à 3 mois chez les femmes enceintes non traitées et avec un algorithme diagnostique négatif était de 0,2%, inférieur au seuil de 2% recommandé par l'ISTH pour la MTEV. Ainsi, **la mesure des D-dimères en association avec un score clinique peut aider à exclure l'EP chez les femmes enceintes, réduisant ainsi l'exposition aux rayonnements ionisants et au produit de contraste intraveineux pour la mère et le fœtus**.

MTEV et Cancer

La thrombose est l'une des principales causes de décès dans le cancer, avec un risque 9 fois plus élevé que chez les témoins appariés selon l'âge (17).
En raison de la forte prévalence de la MTEV dans le cancer, les D-dimères seuls ne suffisent pas à poser un diagnostic car la VPN est réduite. Une vaste méta-analyse a montré qu'un faible score de Wells et des D-dimères négatifs ne représentaient que 9% des patients (hospitalisés et ambulatoires) atteints de cancer et que 88 à 94% des patients nécessitaient des examens complémentaires pour exclure une MTEV. Par conséquent, **l'orientation directe vers une imagerie sans D-dimères semble préférable en termes d'efficacité diagnostique et de confort pour les patients cancéreux suspectés de TVP** (18).
Les D-dimères permettent l'évaluation du risque de MTEV associée au cancer chez les patients ambulatoires. Le score de Khorana combine différents biomarqueurs, dont la numération des plaquettes et des globules blancs, l'hémoglobine et le type de cancer, pour évaluer le risque de MTEV. Ce score ne permet toutefois pas d'identifier tous les patients qui développeront une MTEV (19).

MTEV et Maladie rénale

L'exclusion de la MTEV en cas de maladie rénale reste un défi étant donné que les fragments de D-dimères sont principalement éliminés par les reins et le catabolisme par les cellules phagocytaires. Robert-Ebadi et al (20) ont montré que les taux de D-dimères augmentaient avec l'altération de la fonction rénale et que les proportions de résultats négatifs de D-dimères diminuaient avec l'altération de la fonction rénale, passant de 46% chez les sujets dont le débit de filtration glomérulaire était normal (⩾ 90ml/min) à 11% chez les sujets chez lesquels il était modérément diminué (30-59ml/min). L'utilisation de seuils ajustés à la fonction rénale a été préconisée (21) mais non validée.

Prévenir la récidive de la MTEV

La classification des patients selon leur risque est cruciale pour la prévention des récidives pour les patients qui ont déjà souffert d'une MTEV. La question clé est de savoir si la durée du traitement anticoagulant peut être définie ou non. Les événements thrombo-emboliques peuvent être classés en événements provoqués (ex: après une immobilisation orthopédique) ou en événements non provoqués. Le risque de récidive à deux ans est considérablement plus faible en cas de MTEV provoquée qu'en cas de MTEV non provoquée. Néanmoins, le terme «(non) provoqué» n'est pas repris dans les dernières recommandations de l'ESC, car il est potentiellement inutile pour la prise de décision concernant la durée de l'anticoagulation (22).

Le risque de récidive un an après un premier épisode de MTEV non provoquée est plus élevé chez les hommes (9,5%) que chez les femmes (5,3%). Dans l'étude PROLONG, une MTEV récurrente est survenue chez 15% des

patients qui ont arrêté le traitement par antagonistes de la vitamine K par rapport à ceux qui ne l'ont pas arrêté (2,9%, HR: 4,26) (23). En outre, le taux de MTEV chez les patients anticoagulés présentant une augmentation des D-dimères était significativement plus élevé chez ceux sous anticoagulants oraux directs (AODs) que chez ceux traités par warfarine (24). Les patients présentant une MTEV non provoquée et des D-dimères augmentés un mois après l'arrêt des anticoagulants oraux avaient une incidence plus élevée de récidive par rapport à ceux dont les D-dimères étaient négatifs (24). Des seuils spécifiques à la méthode, ajustés à l'âge et au sexe, et des méthodes quantitatives sont recommandés pour une prédiction plus précise de la récurrence de la MTEV (24-26).

Une analyse de Palareti et al (23) a mis en évidence la survenue d'évènements thromboemboliques malgré des D-dimères négatifs (6,2%). La décision de prolonger l'anticoagulation ne devrait donc pas être basée uniquement sur les taux de D-dimères.

Les modèles de prédiction pour évaluer le risque de récidive après une première MTEV doivent prendre en compte les D-dimères combinés à divers facteurs de risque tels que l'âge, le sexe masculin, l'obésité, la TVP proximale, une thrombose résiduelle, l'hormonothérapie (27). Le score HERDOO2 [(Hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une ou l'autre jambe), D-dimères ⩾ 250µg/L FEU (Vidas) sous anticoagulants; obésité avec indice de masse corporelle ⩾ 30, âge plus avancé, ⩾ 65 ans] peut aider à identifier les femmes à risque plus élevé (28,29). Tosetto et al ont démontré que le score D-dimères, âge, sexe, hormonothérapie (*DASH prediction score*) est plus performant que les D-dimères seuls pour prédire la récidive de la TEV (AUC: 0,61; P < 0,001) en particulier chez les sujets jeunes (< 65 ans) (30).

La méthode de mesure utilisée dans la conception et la validation de ces scores (HERDOO2 et DASH) doit être cohérente avec un suivi des D-dimères bien défini dans le temps (30,31). Ainsi, **les preuves actuelles sur l'utilisation des D-dimères dans la gestion à long terme de la MTEV sont insuffisantes et les directives restent contradictoires**. Les D-dimères combinés à des facteurs démographiques et cliniques (modèle de risque validé) peuvent mieux prédire la récurrence de la MTEV.

Prédiction de la MTEV chez les patients hospitalisés ou ayant subi une intervention chirurgicale récente

Les D-dimères chez les patients hospitalisés ont été associés de manière indépendante à la MTEV symptomatique pendant une période d'environ trois mois (HR: 2,22) (32). L'outil d'évaluation **IMPROVEDD** (*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) utilisé pour stratifier le risque chez les patients hospitalisés comprend de nombreuses variables cliniques telles qu'un antécédent de MTEV, une thrombophilie connue, une paralysie actuelle des membres inférieurs, un cancer actuel, une immobilisation pendant ⩾ 7 jours, une admission en soins intensifs ou en unité de soins coronariens, un âge > 60 ans et le dosage des D-dimères (32). L'étude APEX, utilisée pour valider cette approche, a démontré une amélioration substantielle de la discrimination et de la reclassification du risque (33).

Chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente, le taux de D-dimères est généralement plus élevé, ce qui limite le diagnostic de la MTEV. L'absence de RPC validé et sa subjectivité compliquent l'évaluation. Par conséquent, l'imagerie est généralement conseillée en cas de suspicion de TEV.

Covid-19

L'émergence du syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a entraîné une incidence élevée d'événements thromboemboliques. L'augmentation des D-dimères est l'un des signes hémostatiques les plus fréquemment associées, en particulier chez les personnes gravement atteintes, présentant une «coagulopathie associée au Covid-19» (34). Il est largement admis que ces perturbations sont la conséquence d'un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique.

Des études ont montré que les D-dimères étaient associés à la gravité de la maladie, au risque d'évolution défavorable (soins intensifs, décès) et au risque thromboembolique (35). Les D-dimères peuvent augmenter de façon variable pendant une période pouvant aller jusqu'à six mois après décharge du patient. Les données récentes semblent également conférer aux D-dimères un rôle pronostique pertinent à long terme, puisqu'un nombre considérable de patients, en particulier ceux qui ont souffert de formes plus sévères de Covid-19, peuvent encore présenter des valeurs élevées longtemps après la rémission et la sortie de l'hôpital (35). Par conséquences, **les dernières recommandations de l'ISTH (2022) mentionnent la mesure des D-dimères pour décider d'ajuster la thromboprophylaxie chez les patients Covid-19 qui sont sortis de l'hôpital** (36).

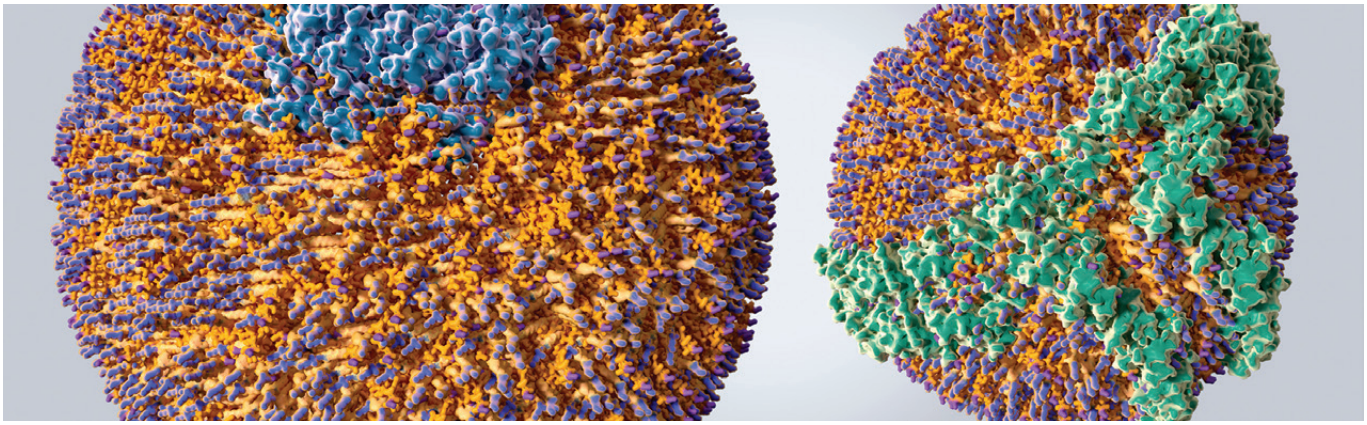
Conclusions

Le dosage des D-dimères est l'un des tests les plus demandés en hémostase, en particulier dans les établissements de médecine aigue. En tant que biomarqueur fiable de la coagulation et de la fibrinolyse, des D-dimères négatifs associés à une faible probabilité clinique permettent d'exclure une MTEV. Il est actuellement recommandé d'utiliser des dosages de D-dimères à haute sensibilité pour maximiser la VPN. Chez les patients suspectés de MTEV, un taux de D-dimères supérieur à un seuil validé doit déclencher des examens d'imagerie supplémentaires afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. Étant donné qu'un large éventail d'états pathologiques peut être associé à une augmentation des taux de D-dimères, l'utilisation de seuils ajustés en fonction de l'âge et de la probabilité clinique a été proposée pour accroître la spécificité. Néanmoins, ces 2 approches (seuils ajustés soit à l'âge soit à la probabilité clinique) sont encore trop peu utilisés dans la pratique clinique courante.

Références sur www.vcp-bhl.be

Le cholestérol non-HDL: état des lieux et pratique clinique

Michel P. Hermans[1], Fabian O. Lurquin[1], Sylvie A. Ahn[2], Michel F. Rousseau[2]
1. Endocrinologie & Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles; Residual Risk Reduction Initiative (R3i)
2. Département de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles



Le cholestérol non-HDL (non-HDL-C) émerge comme un indicateur crucial et indépendant dans l'évaluation du risque cardiovasculaire (CV) et comme cible thérapeutique lipidique. Alors que le LDL-C reste la cible thérapeutique majeure, un risque résiduel lipidique persiste malgré qu'il soit à l'objectif, principalement attribuable aux autres lipoprotéines porteuses d'apoB100. Ce risque résiduel existe en particulier chez les patients atteints de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique. Ce surrisque est imputable au cholestérol transporté par les lipoprotéines riches en triglycérides, notamment VLDL et IDL. Le rôle des lipoprotéines non-LDL dans la formation des plaques d'athéromatose est sensiblement semblable à celui des LDL, mais quelques caractéristiques propres soulignent leur singularité. Des directives mondiales reposant sur des études solides recommandent le non-HDL-C comme cible thérapeutique secondaire, soulignant son importance dans la gestion des dyslipidémies. Des essais cliniques montrent que les médicaments ciblant le non-HDL-C, tels les fibrates et acides gras oméga-3, réduisent le risque CV. L'inclusion du non-HDL-C dans le calcul de SCORE-2 confirme son intérêt dans le calcul du risque CV. Des différences régionales dans les taux de non-HDL-C soulignent en outre la nécessité d'adapter au plan national la gestion des lipides. En conclusion, le non-HDL-C se positionne comme un marqueur essentiel, offrant une mesure précise et globale du risque lipidique. Son utilisation devient indispensable dans l'évaluation du risque CV, en particulier chez les patients présentant des comorbidités telles que le T2DM. Adopter le non-HDL-C comme un indicateur indépendant du risque CV lié aux lipides est primordial pour une gestion optimale des dyslipidémies.

Michel P. Hermans

V3139F

Introduction

Le LDL-C est le facteur de risque principal pour l'évaluation du risque cardiovasculaire (CV) lipidique et la cible thérapeutique principale du traitement des dyslipidémies. Cependant, un risque substantiel de maladies CV (MCV), appelé **risque résiduel** (RR), persiste sous traitement hypolipémiant, même avec un LDL-C à l'objectif. Ce RR de MCV est surtout lié à des lipoprotéines non-LDL porteuses d'apoB100. Ces **lipoprotéines riches en triglycérides** (*TG-rich lipoproteins* ou TRLs), comprennent les **VLDLs** (très basse densité), les **IDLs** (densité intermédiaire) et les chylomicrons (**CM**). Ces derniers ne sont présents qu'en période post-prandiale car vite métabolisés en CM remnants, rapidement captés par le foie. Alors que les HDLs (hépatopètes) ramènent le cholestérol athérogène de la périphérie vers le foie, les lipoprotéines hépatofuges (VLDL et dérivées) jouent un rôle majeur dans la formation des plaques d'athéromatose (1). Le **cholestérol non-HDL** (**non-HDL-C**) représente la charge en cholestérol de toutes les lipoprotéines athérogènes porteuses d'apolipoprotéine (apo) B48/B100 (CM, CM remnants, VLDLs, VLDL remnants, IDLs et lipoprotéine(a) – Lp(a)). Il est calculé comme suit:

non-HDL-C = cholestérol total – HDL-C

Des études épidémiologiques et des essais cliniques ont montré la **supériorité prédictive du non-HDL-C sur le LDL-C pour les MCV, en particulier chez les patients avec syndrome métabolique &/ou diabète de type 2 (T2DM)**. Ces patients, même aux taux recommandés de LDL-C, présentent un RR plus élevé de MCV du fait de la composante non-LDL majorée au sein du non-HDL-C. Cette composante liée aux TRLs est appelée **cholestérol résiduel** (**CR**). Le CR représente l'ensemble du cholestérol des TRLs. Il se calcule ainsi (**Figure 1**):

CR = cholestérol total – HDL-C – LDL-C
(sujet à jeun ou non)

CR = non-HDL-C – LDL-C
(sujet à jeun ou non)

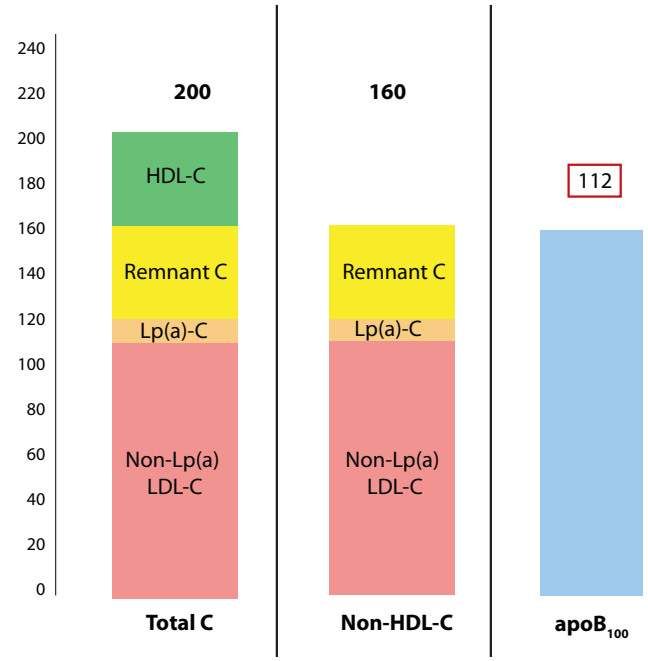
CR = TG / 5
(sujet à jeun)

par conséquent,
non-HDL-C = LDL-C + CR

De nombreuses études ont établi le CR comme facteur de risque CV (FRCV) indépendant du LDL-C dans la survenue d'événements CV (ECV) (1-3). Le non-HDL-C et l'apoB100 sont des FRCV modifiables dans les recommandations et consensus mondiaux, soulignant l'importance de réduire le RR de MCV chez les patients bénéficiant d'une thérapie hypolipémiante optimale ciblant le LDL-C, mais présentant des TG élevés, reflet de TRL et de CR augmentés. **L'apoB100 est un marqueur robuste et fiable de l'ensemble des particules athérogènes, et est étroitement corrélé au non-HDL-C. Toutefois, la mesure de l'apoB100 est plus coûteuse qu'un profil lipidique conventionnel permettant le calcul du non-HDL-C**. Ce dernier, ne nécessitant pas de prélèvement à jeun, est de facto le

Figure 1:

Profil lipidique avec cholestérol total (CT) 200mg/dL, HDL-C 40mg/dL et TG 200mg/dL. Le non-HDL-C est calculé comme le CT - HDL-C, soit 160mg/dL. Le CR est calculé comme le CT - LDL-C - HDL-C, soit 40mg/dL. Le CR correspond aux TG à jeun (200mg/dL) divisés par 5. Le taux d'apoB100 de l'ensemble des lipoprotéines athérogènes correspondant à la charge totale en cholestérol athérogène du non-HDL-C est de 112mg/dL dans l'exemple ci-dessus



Un risque substantiel de maladies CV (MCV), appelé risque résiduel (RR), persiste sous traitement hypolipémiant, même avec un LDL-C à l'objectif. Ce RR de MCV est surtout lié à des lipoprotéines non-LDL porteuses d'apoB100. Ces lipoprotéines riches en triglycérides, comprennent les VLDLs, les IDLs et les chylomicrons.

paramètre de choix de mesure des hypercholestérolémies (4-10).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'athérosclérose repose sur l'accumulation de LDL-C. Néanmoins, les lipoprotéines non-LDL contribuant au non-HDL-C interviennent directement dans le développement des plaques athéromateuses (4). La formation de celles-ci commence par la translocation dans la paroi artérielle de lipoprotéines porteuses d'apoB100 de diamètre < 70nm (LDLs, Lp(a), TRLs et TRL remnants) (10). Ces lipoprotéines sont retenues dans l'intima par des interactions entre apoB100 et matrice extracellulaire. Les lipoprotéines piégées déclenchent des réponses métaboliques et immuno-inflammatoires, attirant des monocytes et favorisant leur différenciation en macrophages éboueurs. Les LDLs piégées subissent des modifications oxydatives avant d'être phagocytées par les macrophages. Les TRLs et leurs remnants peuvent être phagocytés sans altération enzymatique (3, 10). Ces remnants sont aussi athérogènes que les LDLs. La présence d'apoCIII et apoE les rend pro-inflammatoires et pro-coagulants. Enfin, un(e) TRL/remnant de TRL contient davantage de cholestérol qu'une particule LDL, et ont en outre des propriétés immuno-modulatrices délétères. Les particules phagocytées transforment les macrophages en cellules spumeuses, dont la lyse stimule le dépôt de cholestérol intra-plaque, la prolifération de cellules musculaires lisses, et la fibrose/nécrose/instabilité des plaques (1, 10).

non-HDL-C: FRCV indépendant

Le RR lipidique persistant avec un LDL-C à l'objectif est modifiable et doit donc être ciblé. Une méta-analyse de 14 études a montré que même avec un LDL-C bas sous statines, un RR à 5 ans de 14% persistait. Les études de patients sous statine avec LDL-C contrôlé et non-HDL-C élevé ont montré un surrisque d'ECV appréciable, et le non-HDL-C est désormais reconnu comme un FRCV indépendant (11-15). Ainsi, les élévations du non-HDL-C et de l'apoB100 sont considérées comme FRCV additionnels (5). Bien que l'apoB100 semble avoir un meilleur pouvoir prédictif de MCV, son utilisation clinique reste limitée (9). Les directives EAS et EFLM recommandent le non-HDL-C comme cible thérapeutique secondaire en raison de l'absence d'avantages pharmaco-économiques d'interventions pharmacologiques visant à réduire l'apoB100 en présence de niveaux très bas de LDL-C (4,5).

Les récentes directives de l'ESC pour la prévention des MCV incluent le non-HDL-C dans le calcul de risque SCORE-2 & ses variantes pour le diabète &/ou la personne âgée (13). L'**Initiative de Réduction du Risque Résiduel** (**R3i**), une organisation scientifique multidisciplinaire internationale, a également souligné la pertinence de cibler le non-HDL-C. Elle recommande d'**ajouter un fibrate, des acides gras oméga-3 &/ou de l'ézétimibe** au schéma thérapeutique standard pour abaisser le non-HDL-C et le RR de MCV chez les patients présentant une dyslipidémie athérogène (www.r3i.org/) (14).

Le RR lipidique persistant avec un LDL-C à l'objectif est modifiable et doit donc être ciblé.

Le non-HDL-C représente la charge totale en cholestérol athérogène. Sa limite supérieure est la **valeur-cible du LDL-C majorée de 30mg/dl**. La raison d'ajouter 30mg/dL en sus du taux-cible du LDL-C est basée sur le rapport compositionnel de 5:1 des TG par rapport au cholestérol des VLDL, correspondant à un seuil de normalité des **TG à jeun < 150mg/dL**, et donc un taux normal de VLDL-C est **< 30mg/dL en sus de l'objectif de LDL-C**. Bien que le non-HDL-C ait émergé comme une cible tangible pour réduire le RR de MCV chez les individus ayant des niveaux de LDL-C contrôlés, son estimation n'est pas sans faille (15, 16).

non-HDL-C: facteur pronostique et cible thérapeutique

Une méta-analyse d'études de suivi à long terme a révélé que les patients avec non-HDL-C élevé à l'inclusion ont un RR élevé de mortalité CV. Ce risque accru était retrouvé en cas d'hypercholestérolémie légère à modérée (cholestérol total 220-270mg/dL) chez des patients sous statines en prévention primaire, notamment chez les sujets <45 ans (2,17). Les interventions ciblant d'autres constituants du non-HDL-C que le LDL-C réduisent le RR persistant sous dose maximale de statines par ailleurs inefficaces à baisser les TRL (16, 17). La mortalité toutes causes confondues et le risque d'infarctus du myocarde à 8 ans de patients sous statines avec un non-HDL-C supéro-médian et un LDL-C inféro-médian à l'inclusion étaient majorés, contrairement à ceux de patients avec un LDL-C supéro-médian mais un non-HDL-C et une apoB100 inféro-médians à l'inclusion (11).

Les études examinant l'effet de médicaments ciblant des constituants du non-HDL-C autres que le LDL-C des LDL ordinaires ont rapporté des résultats encourageants. Une analyse pré-spécifiée de FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) a montré que la réduction de la concentration de Lp(a) par inhibiteurs PCSK9 conduisait à une réduction accrue du risque CV chez les patients avec Lp(a) élevée à l'inclusion. De même, plusieurs essais cliniques de fibrates ont révélé que la réduction des TG est associée à une diminution du risque CV chez les patients avec hypertriglycéridémie ou dyslipidémie athérogène à l'inclusion, soit avec CR élevé (18,19). L'ajout de fenofibrate à la statine a entraîné une réduction de non-HDL-C et d'apoB100 indépendamment du niveau initial de TG dans une analyse post-hoc de l'étude *Simvastatin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia* (20). L'étude REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Interventional Trial*) a montré que les acides gras oméga-3 (EPA) réduisaient les ECV de 25% chez des patients T2DM avec MCV (17), confirmant le rôle du non-HDL-C dans le RR.

L'abaissement des niveaux de non-HDL-C a d'ailleurs été utilisé comme critère secondaire par la FDA/EMA pour l'autorisation de mise sur le marché de plusieurs agents pharmaceutiques. De plus, la plupart de ces médicaments approuvés ont également fait l'objet d'essais de phase 4 ou de phases 3 étendues pour évaluer

la réduction du non-HDL-C comme objectif primaire supplémentaire. Des essais cliniques de traitements hypolipémiants approuvés ont également évalué le non-HDL-C en objectif primaire, notamment avec l'inclisiran.

Perspectives

Un argument supplémentaire pour l'utilisation du non-HDL-C est que plusieurs études et méta-analyses ont montré qu'alors que le non-HDL-C tend à diminuer dans les pays à revenus élevés, il a augmenté substantiellement dans les pays à revenus faibles/moyens avec un excès de mortalité imputable à l'excès de non-HDL-C, soulignant d'adapter régionalement la gestion des lipides (21). Il existe des différences mineures dans les directives de gestion de la MCV ou de la dyslipidémie entre les pays développés tels que les États-Unis/l'Union européenne et les grandes zones émergentes du monde. Mais **toutes s'accordent à inclure le non-HDL-C dans leurs recommandations de bonne pratique et certaines mettent l'accent sur les patients présentant une dyslipidémie athérogène** (coexistence de HDL-C et d'hypertriglycéridémie à jeun) dans un contexte de syndrome métabolique (15). Rappelons les **objectifs du non-HDL-C** recommandés par l'ESC/EAS 2021: **< 130mg/dL, < 100mg/dL et < 85mg/dL** pour les individus à risque CV modéré, élevé et extrêmement élevé, respectivement (22). Le choix de déterminer le seuil de normalité du non-HDL-C comme ne pouvant excéder 30mg/dL de plus que les valeurs recommandées de LDL-C fait encore l'objet de discussions, justifiant ainsi la nécessité de poursuivre les études d'optimisation de l'ensemble des objectifs lipidiques.

Le non-HDL-C constitue la mesure la plus précise et globale du risque lipidique lié à la charge totale en cholestérol de toutes les lipoprotéines athérogènes.

Conclusion

Le non-HDL-C est devenu un paramètre biologique incontournable pour l'évaluation du risque CV lié aux lipides et comme cible thérapeutique. C'est un marqueur de dépistage fiable, cohérent et facile en raison de sa simplicité de calcul, de son indépendance par rapport à l'état de jeûne et de sa valeur pronostique. Il constitue la mesure la plus précise et globale du risque lipidique lié à la charge totale en cholestérol de toutes les lipoprotéines athérogènes. Le calcul du non-HDL-C est particulièrement utile chez les patients avec T2DM, syndrome métabolique et/ou obèses pour apprécier leur RR, même lorsque les taux de LDL-C sont contrôlés selon leurs catégories de risque. Le non-HDL-C permet également de quantifier la composante de risque CV résiduel non-LDL liée au CR chez les patients traités efficacement par hypolipémiants. Ce résumé souligne l'importance d'adopter le non-HDL-C comme un marqueur indépendant d'évaluation du risque CV lié aux lipides.

Bibliographie

1. Sturzebecher PE, Katzmann JL, Laufs U. What is 'remnant cholesterol'? Eur Heart J. 2023.
2. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Lancet. 2019;394(10215):2173-83.
3. Boren J, Packard CJ. Keeping remnants in perspective. Eur Heart J. 2021;42(42):4333-5.
4. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clin Chem Lab Med. 2020;58(4):496-517.
5. Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.
6. Stone NJ, Lloyd-Jones D. Tracking Residual Risk: Time for a Change? J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1451-3.
7. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. JAMA Cardiol. 2022;7(3):250-6.
8. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, Rousseau MF. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. Cardiovasc Diabetol. 2011;10:20.
9. Welsh P, Sattar N. To ApoB or Not to ApoB: New Arguments, but Basis for Widespread Implementation Remains Elusive. Clin Chem. 2023;69(1):3-5.
10. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020;41(24):2313-30.
11. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1439-50.
12. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. Lipids Health Dis. 2019;18(1):134.
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.
14. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovasc Diabetol. 2014;13:26.
15. Vikrama R, Aguiar C, Alsayed N, Chibber Y, ElBadawi H, Ezhov M, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. Atherosclerosis 2023;383;117312.
16. Sone H, Nakagami T, Nishimura R, Tajima N, Group MS. Comparison of lipid parameters to predict cardiovascular events in Japanese mild-to-moderate hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes: Subanalysis of the MEGA study. Diabetes Res Clin Pract. 2016;113:14-22.
17. Boden WE, Andersson C. Optimizing Dyslipidemic Cardiovascular Residual Risk Reduction With Icosapent Ethyl in Post-MI Patients. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):1672-4.
18. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59.
19. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care. 2009;32(3):493-8.
20. Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, Tershakovec AM. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B during simvastatin + fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia (a subanalysis of the SAFARI trial). Am J Cardiol. 2009;104(4):548-53.
21. Collaboration NCDRF. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. Nature. 2020;582(7810):73-7.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.

LA PRISE CORRECTE DE RYBELSUS® PERMET UN MEILLEUR CONTRÔLE DU DIABÈTE CHEZ LE PATIENT À RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Un cas présenté par le Dr Bart Vets
(Endocrinologie – Diabétologie, Imelda Ziekenhuis Bonheiden)

Nous discutons du cas d'un patient diabétique à risque cardiovasculaire âgé de 66 ans, adressé par le médecin généraliste en raison du contrôle insuffisant du diabète malgré un traitement par voie orale déjà maximal. L'éducation du patient diabétique à propos de la prise correcte de Rybelsus® permet une meilleure action du produit et, dès lors, un meilleur contrôle du diabète.

Bart Vets

Le cas présenté ci-dessous est réel, jusque dans ses détails.
Ce cas ne peut néanmoins pas être considéré comme étant représentatif de l'ensemble de la population traitée par Rybelsus®.

Première consultation – février 2023

Willy (nom d'emprunt), chauffeur de poids lourd à la retraite âgé de 66 ans, atteint de diabète de type 2 depuis 12 ans, est adressé par le médecin généraliste en vue du démarrage d'un trajet de soins. Malgré un traitement par voie orale maximal, par metformine 850mg (3 fois/jour), gliclazide 120mg (1 fois/jour) et Rybelsus® 14mg (1 fois/jour), le diabète est encore insuffisamment contrôlé, ainsi qu'en témoigne le taux d'HbA1c de 7,6%. Le patient pèse 85,4kg, ce qui, pour une taille de 1,70m, correspond à un IMC de 29,5kg/m², et présente une tension artérielle de 120/70mmHg. L'analyse sanguine révèle un taux de cholestérol LDL de 97mg/dl. Comme complication macrovasculaire du diabète, nous retenons une pathologie vasculaire avec athérosclérose coronarienne et périphérique avérée (1). Willy ne suit pas de régime spécifique et mène une vie plutôt sédentaire.

Discussion et prise en charge après la première consultation

Rybelsus® a été instauré l'année précédente par le médecin généraliste, en présence d'un taux d'HbA_{1c} de 7,7%, et est bien toléré par le patient. À ce taux initial d'HbA_{1c} et avec ce type de patient, je m'attends toutefois normalement à une diminution de l'HbA_{1c} d'environ 1% après l'instauration de Rybelsus® (2). Compte tenu de l'effet relativement limité sur l'HbA_{1c} (et sur le poids) après cinq mois, je me suis demandé si le patient prenait Rybelsus® de manière adéquate. Une prise correcte est en effet essentielle pour une action optimale (3). Il est apparu que ce n'était pas le cas, car le patient prenait le médicament le matin, avec le petit-déjeuner. Je lui ai expliqué qu'il était très important de prendre Rybelsus® avec un peu d'eau, au moins une demi-heure avant le repas et avant tous les autres médicaments (3). Étant donné la pathologie vasculaire déjà présente, j'ai ajouté de l'atorvastatine au traitement. J'ai en outre insisté sur l'importance des adaptations du mode de vie (4) et démarré un trajet de soins.

Le SNAC, activateur d'absorption

Rybelsus® est une combinaison de sémaglutide (agoniste des récepteurs du GLP1) et de SNAC (*Sodium N Amino Caprylate*), un activateur d'absorption qui augmente la biodisponibilité de la forme orale en contrant la dégradation protéolytique au niveau de l'estomac (5). Comme l'action de la dose de SNAC dépend du temps et du volume, le médicament doit être pris sur un estomac vide, avec une quantité d'eau précise de 120ml (3).

Conditions médicales au démarrage d'un trajet de soins

Un trajet de soins du diabète de type 2 peut être démarré si les conditions médicales suivantes sont remplies (6):

- suivre un traitement à l'insuline comprenant 1 ou 2 injections d'insuline par jour;
- présenter des résultats insatisfaisants lors d'un traitement par voie orale – un traitement à l'insuline doit donc être envisagé (ceci s'applique aux patients qui démarrent ou suivent un traitement par un incrétinomimétique).

MS15046F

Évolution des paramètres cliniques et de la médication

	Février 2023	Avril 2023
Poids (kg)	85,4	85,2
IMC (kg/m²)	29,5	29.4
Tension artérielle (mmHg)	120/70	-
HbA1c (%)	7,6	6,9
C-LDL	97	32
Médication	metformine 850mg, 3/jour gliclazide 120mg, 1/jour Rybelsus® 14mg, 1/jour tamsulosine, 1/jour oméprazole, 1/jour Instauration de l'atorvastatine 20mg, 1/jour Éducation sur la prise correcte de Rybelsus®	metformine 850mg, 1/jour gliclazide 120mg, 1/jour Rybelsus® 14mg, 1/jour tamsulosine, 1/jour oméprazole, 1/jour atorvastatine, 1/jour

Deuxième consultation – mai 2023

Trois mois plus tard, le patient revient pour un contrôle. Il prend désormais Rybelsus® de manière correcte et son taux d'HbA_{1c} est descendu à 6,9%. Son taux de cholestérol LDL a lui aussi fortement diminué et est de 32mg/dl. Son poids est resté stable et il tolère toujours bien Rybelsus®. Nous ne changeons rien au traitement pour l'instant. Le patient sera suivi tous les trois mois par le médecin généraliste et une fois par an par nous.

Une prise correcte est essentielle pour une action optimale

Le cas de Willy illustre l'importance de la prise correcte de Rybelsus® pour son bon fonctionnement (3). En effet, en corrigeant simplement cet aspect du traitement, nous observons ici une diminution considérable du taux d'HbA_{1c}. Je comprends que pendant la brève durée d'une consultation, il ne soit pas toujours évident d'accorder une attention suffisante à ce point, surtout lorsque le schéma d'augmentation de la dose doit également être expliqué, mais ce cas montre que cela en vaut la peine (4). Il est important de vérifier la prise correcte de Rybelsus® aussi lors de chaque consultation de suivi.

Rybelsus® était-il le choix thérapeutique approprié dans ce cas?

Avec un taux d'HbA_{1c} de 7,5%, un surpoids important et une pathologie vasculaire déjà présente, Rybelsus® constituait certainement une option. Lorsque le surpoids prédomine, nous optons plus rapidement pour un analogue du GLP1 (2, 4). Si, en revanche, des comorbidités telles qu'une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale sont présentes, un inhibiteur du SGLT2 sera plutôt privilégié (4). La plupart des patients prenant Rybelsus® indiquent être plus vite rassasiés (7). La perte de poids dépend toutefois fortement de la personne. Chez ce patient, nous n'avons pas observé de diminution spectaculaire du poids. L'amélioration de la glycémie n'y est probablement pas étrangère (8).

À propos de l'inertie clinique

Nous constatons malheureusement encore l'absence de réaction suffisamment rapide lorsque le diabète est mal contrôlé. Il est fréquent que le taux d'HbA_{1c} dépasse 7% sans que le traitement ne soit ajusté (9). Il est donc très important que dès le diagnostic, des accords clairs soient conclus avec le patient, en premier lieu en ce qui concerne les valeurs cibles de l'HbA_{1c} et du poids, mais aussi, par exemple, la fréquence des consultations de suivi (4). Si le patient est bien informé des valeurs cibles, il y pensera souvent, adaptera son mode de vie de manière proactive et sera dans tous les cas plus ouvert aux modifications du traitement.

Conclusion

Chez ce patient à risque cardiovasculaire sous traitement par voie orale maximal, une (ré)éducation à la prise correcte de Rybelsus® a permis un meilleur contrôle du diabète. Lors de l'instauration de Rybelsus®, il vaut la peine de prendre suffisamment le temps d'expliquer de manière claire au patient que, pour une action optimale du produit, il est essentiel de le prendre sur un estomac vide, avec une gorgée d'eau, au moins une demi-heure avant le repas et avant tout autre médicament.

Abréviations:
HbA_{1c}: hémoglobine A_{1c}; IMC: indice de masse corporelle; C-LDL: cholestérol à lipoprotéines de basse densité; GLP1: *glucagon-like peptide 1*; SNAC: *Sodium N Amino Caprylate*; SGLT2: *sodium-glucose co-transporter 2*

Références
1. Correa MF, Li Y, Kum HC, et al. Assessing the Effect of Clinical Inertia on Diabetes Outcomes: a Modeling Approach. J Gen Intern Med 2019;34(3):372-78.
2. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. Diabetes Obes Metab 2020;22:1263-177.
3. SPC Rybelsus, 09/2023
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2022;45(11):2753-86.
5. Buckley ST, Baekdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide 1receptor agonist. Sci Transl Med 2018;10(467).
6. https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/zorgtrajecten/Paginas/voorwaarden-zorgtraject-diabetes-type2.aspx#Wat_zijn_de_medische_voorwaarden. Accessed oct 2023
7. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, et al. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2021;23:581-58.
8. Kurtzhals P, Flindt Kreiner F, Singh Bindra R. The role of weight control in the management of type 2 diabetes mellitus: Perspectives on semaglutide. Diabetes Res Clin Pract 2023; 203:110881.
9. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. Prim Care Diabetes 2017 Feb;11(1):3-12.

BE23RYB00151 – Feb 2024

▼ *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 ci-dessous pour les modalités de déclaration des effets indésirables.*

Rybelsus® 3 mg comprimés. **Rybelsus® 7 mg** comprimés. **Rybelsus® 14 mg** comprimés. **Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de sémaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications** : Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose initiale de sémaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de sémaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du sémaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou iSGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du sémaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le sémaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. Oubli de dose : Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. Populations particulières : *Sujets âgés :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du sémaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de sémaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au sémaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiants. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). Liste des effets indésirables : La liste répertorie les effets indésirables du sémaglutide oral rapportés lors des essais de phase 3 et dans les rapports post-commercialisation chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables (excepté les complications de la rétinopathie diabétique) repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. *Très fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. *Fréquent :* Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprennent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent). La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. *Peu fréquent :* Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éructation, retard de la vidange gastrique, lithiase biliaire, perte de poids, dysgueusie. *Rare :* Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. Description de certains effets indésirables : *Hypoglycémie :* Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants. *Réactions indésirables gastro-intestinales :* Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. *Complications liées à la rétinopathie diabétique :* Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). *Immunogénicité :* Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. *Augmentation de la fréquence cardiaque :* Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : *Belgique* : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.notifieruneffetindesirable.be. *Luxembourg* : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - www.guichet.lu/pharmacovigilance. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Danemark. **Numéros d'AMM** : Rybelsus *3 mg :* EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 09/2023.

Dosages	Prix public 2024	Intervention patient (A)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	100,74 €	0 €

RYBELSUS®
semaglutide tablets

Rybelsus® réduit plusieurs facteurs de risque cardiométabolique* chez les personnes atteintes de diabète de type 2[1-8]

L'efficacité d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour ![1,7]**

Rybelsus® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

1. SPC Rybelsus® 09/2023, Novo Nordisk. **2.** Husain M et al. N Engl J Med 2019; 381:841–851. **3.** Rodbard HW et al. Diabetes Care 2019; 42:2272–2281. **4.** Pratley R et al. Lancet 2019; 394:39–50. **5.** Aroda VR et al. Diabetes Care 2019; 42:1724–32. **6.** Zinman B et al. Diabetes Care 2019; 42:2262–2271. **7.** Thethi TK et al. Diabetes Obes Metab 2020; 22:1263-1277. **8.** Mosenzon O et al. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):172.

* Rybelsus® demonstrated a **numerical reduction** in MACE events (-21%)[1,2], VLDL cholesterol[1,3,4], triglycerides[1-7], systolic blood pressure[1-5] and a significant reduction in HbA_{1c}[1-7], body weight[1,2,4-7], waist circumference[4,6] and inflammation (hsCRP)[1,3,5,8] vs placebo.

** GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist.

Pour plus d'information, contactez Novo Nordisk : info.nnbelux@novonordisk.com

BE23RYB00151 – Feb 2024

novo nordisk®

Belgian Pneumology Days 2023

Faut-il implémenter des cliniques spécialisées dans la dyspnée?

D'après les exposés de Wim Janssens[1] et de Anne-Catherine Pouleur[2], par Claude Leroy
1. Pneumologie, UZ Leuven
2. Cardiologie, UCL Saint-Luc, Bruxelles

Le titre de cet article reflète le débat qui s'est tenu le 9 décembre dernier à Bruges dans le cadre des Journées 2023 de la BeRS. Qu'elle soit aiguë ou chronique, la dyspnée est une plainte fréquemment rencontrée en pneumologie et en cardiologie et le nombre élevé de ses causes possibles ne facilite pas, justement, l'établissement d'un diagnostic causal qui permettra un traitement adapté. La forme aiguë relevant souvent de la médecine d'urgence, les discussions se sont plutôt orientées vers la dyspnée chronique.

Sept grandes catégories de causes possibles

Wim Janssens

Ouvrant le débat pour y exposer le point de vue du pneumologue, le Pr Wim Janssens (Pneumologie, UZ Leuven) a d'abord montré ce que ChatGPT, une des sources d'information par IA actuellement en plein développement, affirme au sujet de la dyspnée. D'après ChatGPT, le choix entre consulter d'abord un pneumologue ou un cardiologue dépend en bonne partie des symptômes associés et des antécédents, tout en ajoutant que la collaboration entre les deux spécialités peut être nécessaire. Rien de bien contestable, mais rien de bien précis non plus.

Wim Janssens a d'abord rappelé quelques notions de base au sujet de la dyspnée. *In fine*, elle survient lorsque le système nerveux central observe une différence entre les signaux efférents et afférents (*feedback*) qui sont impliqués dans la mécanique res-

VS1464F

piratoire, et tout particulièrement dans la fréquence respiratoire.

Sept grandes catégories causales de dyspnée peuvent être distinguées: pulmonaire, cardiovasculaire, abdominale, neuromusculaire/centrale, toxique/métabolique, psychiatrique, ou relative à la région de la tête et du cou (**Tableau 1**).

Tableau 1:

Les 7 grandes catégories causales de la dyspnée.

Causes de dyspnée	
Pulmonaire	Exacerbation de BPCO, crise asthmatique, tumeurs, hypertension pulmonaire…
Cardiovasculaire	Syndrome coronarien, tachyarythmie, pathologie valvulaire, anémie, infarctus…
Abdominale	Ascite, grossesse, hernies, obésité…
Neuromusculaire/centrale	SLA, encéphalites, AVC…
Toxique/métabolique	Acidose, pathologie thyroïdienne, sepsis…
Psychiatrique	Anxiété, dépression, syndrome de stress post-traumatique…,
Relative à la région de la tête et du cou	Angiœdème, corps étranger, tumeur, goitre, dysfonctionnement des cordes vocales…

La prévalence de la dyspnée varie assez fortement selon les études. Une méta-analyse (1) basée sur une revue récente de la littérature a débouché, malgré une hétérogénéité importante entre les différentes études relevées par les auteurs, sur une **prévalence chiffrable à environ 10% chez l'adulte dans la population générale**.

Près de la moitié des cas diagnosticables en première ligne

La définition de dyspnée chronique n'est pas claire, en ce sens que la durée de cette dyspnée est sujette à discussion pour la caractériser comme telle, allant d'un à trois mois selon les auteurs. La démarche visant à trouver la cause de cet état pathologique est de type clinique, débutant classiquement par des questions portant notamment sur le début de la symptomatologie et ses fluctuations éventuelles, les facteurs déclencheurs des exacerbations, les limitations fonctionnelles, les comorbidités et le statut tabagique. Ensuite, l'examen clinique portera de manière détaillée sur les aspects cardiorespiratoires, neurologiques et musculo-squelettiques, à la recherche d'affections pouvant être clairement à l'origine de la dyspnée. Les examens complémentaires viendront logiquement dans un troisième temps, avec un choix et un degré de priorité accordés principalement en fonction de la cause suspectée. Il pourra s'agir par exemple d'une spirométrie, d'un test à la méthacholine, d'une imagerie thoracique, d'un ECG à 12 dérivations, d'une échocardiographie et d'un ECG à l'effort, ainsi que d'examens de laboratoire comprenant notamment une exploration endocrinienne (TSH en particulier).

«Selon les différentes études de la littérature, la réalisation d'une spirométrie, d'une oxymétrie de pouls et/ou d'un ECG permet dès la première ligne de poser un diagnostic causal dans environ 35 à 55% des cas», explique Wim Janssens, *«ce qui permet au minimum d'initier un traitement empirique. Les autres cas nécessitent des examens complémentaires qui relèvent de la pneumologie ou de la cardiologie.»*

Du point de vue de la pneumologie spécialisée, Wim Janssens rappelle une étude prospective de cohorte portant sur près de 1.000 cas de dyspnée chronique étudiés en consultations externes (2). Elle a montré que la spirométrie et les mesures de la capacité vitale, de la résistance aérienne et de la capacité de diffusion ont permis de poser un diagnostic précis dans respectivement 61, 65, 70 et 77% des cas, sans aucun autre examen complémentaire. *«Dans le cas de l'asthme, de la BPCO et des pneumopathies interstitielles, les sensibilités de ces approches peuvent atteindre des chiffres compris entre 85 et 95%, avec des spécificités également élevées.»*

L'ergospirométrie et ses limites actuelles

L'obtention d'un diagnostic sûr n'est pas toujours simple lorsqu'on s'appuie sur des examens basiques. Ainsi, d'après Müllerová et al. (3) et à cause des différents processus pathologiques pouvant induire (ou pas) une dyspnée, la mesure du VEMS prédit n'est que faiblement associée au degré de sévérité de la dyspnée (coefficient global r de Pearson: 0,28). *«Cela conduit donc plus facilement à prescrire un test d'effort cardio-respiratoire maximal ou ergospirométrie, le plus souvent sur vélo et parfois accompagné, en fin de test, d'une mesure des gaz artériels et de la lactatémie. Mais cela ne nous préserve pas toujours de la frustration, car il arrive que son interprétation soit difficile et ne nous donne pas la clé du diagnostic. Un certain flou existe même au niveau de la terminologie employée sur le plan de ce qu'on cite comme limitations (cardiaques, respiratoires, périphériques ou gazeuses) du patient au bout du test d'effort.»*

Il en va de même en ce qui concerne les paramètres utilisés, qui sont très variés et avec des niveaux de seuil non validés, pouvant différer fortement selon les études, avec un manque flagrant de standardisation. En compilant les données issues d'une revue systématique (4), nous observons que la majorité des études proposent un certain nombre de limitations (**Tableau 2**).

«Mais tous ces critères généralement admis ne suffisent pas à lever l'incertitude chez le pneumologue», tempère Wim Janssens. *«Ainsi, par exemple, une réserve respiratoire (BR) > 15% à l'ergospirométrie peut s'observer avec une dyspnée chez des patients qui souffrent d'une contrainte inspiratoire critique. De même, une pente VE/VCO_2 supérieure à 34 ne s'observe pas seulement dans des circonstances pathologiques comme des troubles de la diffusion, un*

Tableau 2:

Différentes limitations possibles à l'épreuve ergospirométrique (4).

1. Au niveau respiratoire:
- Réserve respiratoire (BR) < 15% ventilation maximale possible (MVV) - Mécanique respiratoire dynamique: EILV/TLC > 90% (où EILV est le Volume Pulmonaire en Fin d'Inspiration et TLC la Capacité Pulmonaire Totale) ou IRV < 0,5L (Volume de Réserve Inspiratoire)
2. Au niveau des échanges gazeux:
- Saturation en oxygène < 88%, ou chute > 4% - Pente VE/VCO2 > 34 (pente d'augmentation de la ventilation sur le volume expiré de dioxyde de carbone)
3. Au niveau cardiocirculatoire:

- Limite physiologique: FC (220 – âge) > 90% de la prédiction
- Limite pathologique:
  - modifications de l'ECG ou arythmies, douleurs thoraciques, changement anormal de la PA, incompétence chronotrope
  - oxymétrie de pouls < 80% de la valeur prédite, VO2 /WR faible (< 8ml/min/W), seuil d'anaérobie < 40%

4. Au niveau périphérique:
- Seuil d'anaérobie faible (< 40% de la VO2 max) - Score Borg de fatigue musculaire < 7/10 - Avec exclusion des limitations susmentionnées et d'une diminution de la VO2 max

shunt ou un espace mort respiratoire: cela peut aussi être le cas dans une simple hyperventilation d'origine psychique, qui n'induit d'ailleurs pas de désaturation.» Du reste, différents facteurs non pathologiques peuvent induire une forme au moins apparente de dyspnée. Wim Janssens évoque ainsi des facteurs relatifs à la cognition ou au contexte physique, social et environnemental du patient, sans oublier l'anxiété, la dépression, l'anticipation de maladies, la tristesse, la honte et même le sentiment de culpabilité.

Une communication déficiente

«*Je ne me situe pas vraiment dans un débat pour ou contre [la primauté de la cardiologie sur la pneumologie dans la recherche causale d'une dyspnée – NDA]*», précise Wim Janssens, «*car ma position est clairement que nos deux spécialités doivent collaborer. Et, justement, nous ne communiquons pas assez souvent entre nous.*»

«*Il y a également un rôle à jouer par le médecin généraliste, et probablement également par d'autres soignants comme les kinésithérapeutes, tant la dyspnée est une sensation complexe et multidimensionnelle. L'ergospirométrie est un examen clé, mais elle doit toujours être interprétée à la lumière des anomalies suspectées au départ grâce à l'anamnèse, et être systématiquement précédée par une Rx, un CT-scan thoracique, et/ou une échocardiographie récente. Enfin, lorsque la dyspnée reste inexpliquée, je pense qu'il est indiqué de référer le patient à une clinique multidisciplinaire spécialisée dans ce domaine*.»

Des retards diagnostiques importants

Anne-Catherine Pouleur

Pour la professeure Anne-Catherine Pouleur (UCL Saint-Luc), qui a développé le point de vue du cardiologue, la question de la nécessité de cliniques de la dyspnée est certainement pertinente, notamment pour limiter les retards diagnostiques.

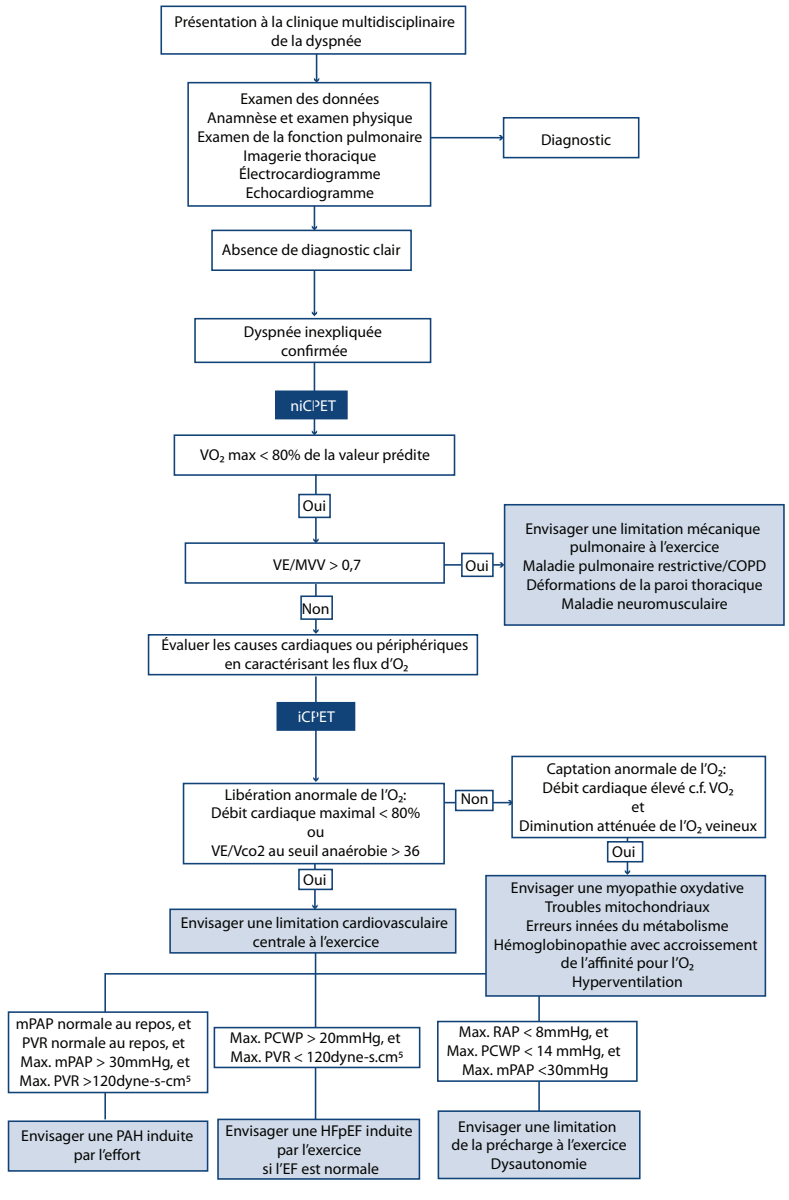
Comme l'a indiqué un article publié par l'*European Journal of Preventive Cardiology* (5), le délai pour obtenir le diagnostic causal de la dyspnée peut aller jusqu'à environ 2 ans lorsque le patient passe du pneumologue au cardiologue (et vice-versa) sans bonne coordination, même en réalisant de nombreux examens complémentaires. Par contre, cette étude a montré que ce délai peut être nettement réduit (jusqu'à 20 fois environ) lorsque le cas du patient est étudié par une clinique multidisciplinaire de la dyspnée, au moyen d'un algorithme mettant d'abord en avant des tests simples et standardisés. Ainsi, face à une dyspnée confirmée mais encore non expliquée, l'ergospirométrie non invasive (**Figure 1**, *nCPET*) permet déjà de poser un diagnostic chez la grande majorité des patients. Pour les autres, l'algorithme recourt à l'ergospirométrie invasive (*iCPET*), qui ajoute une mesure par cathétérisme des pressions artérielles au niveau radial et pulmonaire ainsi qu'un dosage des gaz sanguins pour avancer dans la recherche diagnostique.

L'HFpEF, ou le parent (encore) pauvre

Les causes cardiaques de la dyspnée sont nombreuses et comprennent notamment les pathologies valvulaires ainsi que l'insuffisance cardiaque avec réduction (HFrEF) ou, plus souvent, avec préservation (HFpEF) de la fraction d'éjection. «*Or, si une stratégie de soins multidisciplinaire est déjà bien établie pour l'HFrEF», explique la cardiologue, «ce n'est pas le cas pour l'HFpEF, qui fait d'ailleurs l'objet de peu de guidelines actuellement, et reste encore largement sous-diagnostiquée et sous-traitée*.» Les difficultés fréquemment rencontrées pour poser rapidement un diagnostic d'HFpEF – qui survient chez des patients souvent très fragiles – tiennent dans le fait que la dyspnée à l'effort n'est pas spécifique à l'insuffisance cardiaque, tandis que les biomarqueurs et les indicateurs hémodyna-

Figure 1:

Schéma de l'approche diagnostique et des critères de diagnostic.



niCPE: test d'effort cardio-pulmonaire non invasif ; iCPET : test d'effort cardio-pulmonaire invasif ;
PAP: pression artérielle pulmonaire ; PVR: résistance vasculaire pulmonaire ; PAH: hypertension artérielle pulmonaire ;
PCWP: pression capillaire pulmonaire bloquée ; HFpEF : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ;
EF: fraction d'éjection ; RAP: pression auriculaire droite ; PAPm: pression artérielle pulmonaire moyenne.

Source: Huang W, et al. Eur J Prev Cardiol 2017;24:1190-9.

miques de surcharge volumique peuvent être absents au repos. Cependant, les épreuves d'effort montrent des différences notamment hémodynamiques entre les patients dyspnéiques qui sont porteurs d'une HFpEF et les autres. Ainsi, les dyspnéiques HFpEF se caractérisent à l'effort par une augmentation moindre de la fréquence et de l'index cardiaques, avec une augmentation par contre plus marquée de la PA systolique.

Ergospirométrie + échocardiographie d'effort: vers un nouveau *golden standard*?

Une étude réalisée par des médecins de l'UZ Brussel et publiée en 2023 (6) renforce le plaidoyer en faveur des cliniques spécialisées dans la dyspnée. Elle incluait au départ plus de 2.000 patients dyspnéiques, qui ont été systématiquement évalués au moyen d'un bilan standardisé comprenant une ergospirométrie et une échocardiographie à l'effort. Cette méthode leur a permis d'identifier 297 patients HFpEF, affichant un score H2FPEF ⩾ 6 ou un score HFA-PEFF ⩾ 5. Une médiane de quatre altérations hémodynamiques/métaboliques a été découverte chez ces patients, montrant le plus fréquemment une atteinte de la réserve de volume systolique (73%), de la réserve diastolique (64%), de la réserve chronotrope (72%) et/ou une hypertension pulmonaire à l'effort (65%). Une altération de l'utilisation périphérique de l'oxygène et une limitation ventilatoire étaient présentes chez respectivement 40% et 39% des patients. 575 examens diagnostiques complémentaires ont été recommandés, dont des RMN cardiaques, des bilans coronariens, des scintigraphies de ventilation-perfusion ainsi que des orientations vers la pneumologie. Ces bilans ont conduit à une optimisation du traitement médicamenteux chez 99% des patients et à des interventions cardiovasculaires (majoritairement des ablations) chez 37% des patients.

Oui et encore oui, mais…

En conclusion, si Anne-Catherine Pouleur rejoint Wim Janssens en plaidant clairement pour une prise en charge intégrée de la dyspnée mal expliquée et donc l'implémentation de cliniques dédiées, elle n'en évoque pas moins des questions encore sans réponse. «*Quelle est la meilleure méthode pour les implémenter dans un système de soins fragmenté tel que nous le connaissons? Avec quel budget? Pouvons-nous améliorer l'accessibilité du patient à différents examens comme l'épreuve cardio-pulmonaire d'effort ou le dosage du NT-proBNP? Par ailleurs, les chiffres manquent sur le plan du rapport coût-efficacité.*»

Références

1. Müller A et al. Prevalence of dyspnea in general adult populations: A systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2023 Nov;218:107379. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107379
2. Decramer M, Janssens W et al. Belgian Pulmonary Function Study Investigators. Contribution of four common pulmonary function tests to diagnosis of patients with respiratory symptoms: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2013 Nov;1(9):705-13. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70184-X
3. Müllerová H et al. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. PLoS One. 2014 Jan 10;9(1):e85540. doi: 10.1371/journal.pone.0085540
4. Staes M et al. Scoping Review CEPT (soumis à publication)
5. Huang W et al. Invasive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of unexplained dyspnea: Insights from a multidisciplinary dyspnea center, European Journal of Preventive Cardiology, Volume 24, Issue 11, 1 July 2017, Pages 1190–1199. doi:10.1177/2047487317709605
6. Verwerft J et al. Heart failure with preserved ejection fraction: relevance of a dedicated dyspnoea clinic. Eur Heart J. 2023 May 1;44(17):1544-1556. doi: 10.1093/eurheartj/ehad141

Traitement de secours anti-inflammatoire comme traitement de premier choix en cas d'asthme léger: **nouvelles recommandations** sur la base de l'*ERS Task Force ICS/formoterol in mild astma* 2023

Sebastian Riemann[1,2], Guy Brusselle[1,2]
1. Service des Maladies pulmonaires, Universitair Ziekenhuis Gent
2. Unité Maladies internes et Pédiatrie, Universiteit Gent

Guy Brusselle

Sebastian Riemann

L'asthme se caractérise par une inflammation chronique des voies respiratoires et par une hyperréactivité bronchique, dans laquelle l'exposition à des allergènes ou à des stimuli aspécifiques peut provoquer une aggravation de l'inflammation et des symptômes, voire des exacerbations. La combinaison d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un LABA à action rapide (formotérol) constitue donc un médicament de secours pratique, étant donné qu'elle s'attaque à la fois à l'inflammation et au rétrécissement des voies respiratoires. Quatre grandes études cliniques ont mis en évidence l'efficacité et la sécurité de ce traitement de secours anti-inflammatoire (*Anti-inflammatory Reliever*, AIR) par CSI/formotérol chez les adultes atteints d'asthme léger. Les recommandations 2023 tant de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) que de la European Respiratory Society (ERS) préconisent dès lors fortement d'utiliser l'association CSI/formotérol à la demande (comme AIR-*only*) en cas d'asthme léger. L'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action (SABA) à la demande chez les patients asthmatiques – sans traitement de fond par CSI – doit être évitée, étant donné le risque accru d'exacerbations.

V3138F

Épidémiologie

L'asthme est une maladie chronique des voies respiratoires, caractérisée par une inflammation des voies respiratoires, qui provoque des symptômes variables tels qu'une toux, une respiration sifflante (*wheezing*) et une dyspnée. Les exacerbations chez les patients atteints d'asthme non contrôlé peuvent, en outre, s'accompagner d'une morbidité significative et d'un risque de mortalité. Bien que la mortalité relative par asthme soit plutôt faible, surtout en Europe occidentale, la maladie continue à exiger un tribut absolu élevé à travers le monde. En 2019, l'asthme (crises) a encore provoqué 460.000 décès dans le monde, dont, selon les estimations, 16.900 en Europe (1). Cette même année, le taux de mortalité par asthme standardisé par âge parmi la population belge dans son ensemble était de 0,7 par 100.000 habitants. Entre 1993 et 2006, une réduction mondiale de la mortalité par asthme de plus de 50% a été enregistrée (2), mais entre 2006 et 2012, la diminution a été modérée à nulle. Ces chiffres montrent, d'une part, que malgré les nouveaux traitements, il existe un besoin permanent de meilleure mise en œuvre de ces traitements optimaux et, d'autre part, que de nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être étudiées.

Les dangers de la surutilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action (SABA)

Une grande partie de la diminution de la mortalité par asthme entre 1990 et 2010 est due à l'instauration des corticostéroïdes inhalés (CSI) comme traitement de fond de l'asthme. Il y a 23 ans déjà, il a été montré que l'utilisation régulière de CSI réduisait de manière particulièrement efficace le nombre d'exacerbations et le risque de mortalité par asthme (3). De plus, l'utilisation des CSI réduit aussi de manière significative l'incidence des symptômes d'asthme (4). Ceci s'explique par leur action anti-inflammatoire, qui leur permet d'inhiber efficacement l'inflammation des voies respiratoires, contrairement aux bronchodilatateurs à courte durée d'action (*Short Acting Beta2-Agonists*, SABA) qui, en cas d'utilisation aiguë, entraînent l'activation de l'adénylate cyclase, avec en conséquence une production d'adénosine monophosphate cyclique (cAMP) et, finalement, un relâchement des cellules des muscles lisses dans les voies respiratoires. Toutefois, les SABA ne répriment pas l'inflammation des voies respiratoires; au contraire, **l'utilisation chronique de SABA peut, paradoxalement, provoquer une intensification de l'inflammation**, notamment via la *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) et la *phosphoinositide 3 kinase* (PI3K) (5). Ces mécanismes induisent donc un **risque accru de mortalité en cas d'utilisation fréquente de SABA sans CSI** (6). Des données plus récentes confirment ce risque; ainsi, un risque de mortalité de 26% supérieur a été observé dans la cohorte SABINA (*SABA use IN Asthma*, Suède) lors de l'utilisation de 3 à 5 cartouches de SABA par an, par rapport à 2 cartouches ou moins par an (7). Lors de l'utilisation de 6 à 10 cartouches de SABA par an, le risque était plus élevé de 67% et lors de l'utilisation de 11 cartouches ou plus, le risque de mortalité augmentait même de 135 %. À l'instar du risque accru de mortalité, le risque d'exacerbations était lui aussi significativement plus élevé chez les patients atteints d'asthme modéré à sévère (étapes 3, 4 et 5 de la *Global Initiative for Asthma* [GINA]), ainsi que chez les patients atteints d'asthme dit léger (étapes 1 et 2 de la GINA).

L'asthme léger ne signifie pas que le risque d'exacerbation est inexistant

Jusqu'en 2018, les SABA à la demande (en cas de symptômes de dyspnée) étaient recommandés par la GINA comme traitement de secours de premier choix chez les patients atteints d'asthme léger (**Tableau 1**). Lors de l'étape 2 de la GINA, un traitement de fond au moyen d'une faible dose de CSI était recommandé, en association avec un SABA comme traitement de secours (8). La définition de l'asthme léger concerne ici les symptômes (fréquence et gravité) et pas tant le risque. **En cas d'asthme léger également, une inflammation (de faible grade) des voies respiratoires est en effet encore présente**, de sorte que ces patients sont toujours exposés à un certain risque d'exacerbations de l'asthme lors de l'exposition à divers déclencheurs tels que les allergènes, la pollution atmosphérique ou les infections virales (rhinovirus, grippe et virus respiratoire syncytial [VRS]).

L'utilisation des SABA comme traitement de secours était avant tout fondée sur la bronchodilatation rapide et donc, sur le soulagement des symptômes qu'elle permet d'obtenir.

Tableau 1:

Définition de l'asthme léger selon la GINA.

Asthme léger (étapes 1 et 2 de la GINA):
Symptômes d'asthme peu fréquents pendant la journée
Pas de réveils nocturnes dus à l'asthme
Pas d'exacerbations de l'asthme au cours de la dernière année
Fonction pulmonaire normale

Tableau 2:

Concept de la *Maintenance and Anti-inflammatory Reliever Therapy* (MART) par CSI/formotérol en cas d'asthme modéré-sévère (étapes 3, 4 et 5 de la GINA).

Principe de la MART par CSI/formotérol
Utilisation d'un seul inhalateur, comme traitement de fond (*Maintenance Therapy*) ET comme traitement de secours (*Anti-inflammatory Reliever Therapy*)
Action rapide du formotérol comme bronchodilatateur
Effet anti-inflammatoire supplémentaire des corticostéroïdes inhalés (CSI) aux moments d'inflammation accrue des voies respiratoires (p. ex. après une exposition à des allergènes)

Selon leur action, les béta2 agonistes inhalés peuvent en effet être classés comme «à action rapide» ou «à action lente», mais aussi comme «à courte durée d'action» ou «à longue durée d'action». **Un traitement de secours agit en toute logique rapidement. Contrairement au salbutamol (SABA, action rapide mais courte), le formotérol est un bêta2 agoniste à longue durée d'action (*Long acting* beta2 *agonist*, LABA) qui, de plus, agit rapidement**. Il est important de souligner que la monothérapie par formotérol s'accompagne aussi d'une mortalité élevée (9). **L'association CSI/formotérol (CSI/LABA), en revanche, présente une efficacité et une sécurité prouvées comme traitement de fond et de secours**. En cas d'asthme modéré à sévère (étapes 3 à 5 de la GINA), il est clair depuis plus de 15 ans que ce concept de *maintenance and reliever therapy* (MART) offre des avantages importants. **La médication de secours est ainsi utilisée comme vecteur pour le CSI et le patient est moins exposé aux risques de la monothérapie par SABA** (**Tableau 2**).

Recommandation de l'ERS concernant l'association CSI/formotérol comme traitement de secours anti-inflammatoire (AIR) en cas d'asthme léger

Chez les patients atteints d'asthme léger (étapes 1 et 2 de la GINA), la question a - à juste titre - ensuite été posée de savoir quelle est la place de l'association CSI/formotérol à la demande en cas de symptômes de dyspnée (comme traitement de secours), par rapport à deux autres traitements de l'asthme léger: 1) SABA à la demande (ancienne stratégie thérapeutique, sans preuves solides) et 2) traitement de fond par une faible dose de CSI en association avec un SABA à la demande. De nouvelles preuves cliniques ont été publiées récemment. À cet effet, une *European Respiratory Society* (ERS) *task force Mild Asthma* a été constituée afin d'évaluer le rôle de l'association CSI/formotérol à la demande en cas d'asthme léger (10). Cette *task force*, composée d'experts cliniques dans le domaine de l'asthme, a formulé de nouvelles recommandations en réponse aux deux questions PICO suivantes:

1. L'association CSI/formotérol à la demande (AIR-only) est-elle à préférer en cas d'asthme léger, par rapport à un traitement de fond par faible dose de CSI plus SABA à la demande?

Lors de l'utilisation de l'association CSI/formotérol à la demande (c.-à-d. exclusivement comme traitement de secours en cas de symptômes de dyspnée), le nombre d'exacerbations graves (risque relatif [RR]: 0,82), le taux d'exacerbations annuel (RR: 0,86) et le nombre de visites aux urgences pour cause d'asthme (RR: 0,7) étaient plus faibles que dans le groupe recevant un traitement de fond par une faible dose de CSI en association avec un SABA à la demande (11-14). Toutefois, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. En ce qui concerne le contrôle de l'asthme et la qualité de vie liée à l'asthme, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée (respectivement, une différence moyenne de 0,13 du score à l'*Asthma Control Questionnaire-5* [ACQ-5] et de –0,10 du score à l'*Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ]*). En revanche, l'utilisation de l'association CSI/formotérol à la demande a permis d'obtenir une réduction moyenne de l'utilisation des corticostéroïdes oraux (CSO) (prednisone) de 31,2% et une réduction de 56,5% de la dose quotidienne moyenne de CSI. Dans le groupe recevant le traitement de secours anti-inflammatoire (AIR), une plus faible dose totale de corticostéroïdes inhalés (CSI) a donc encore donné lieu à un nombre plus faible d'exacerbations (c.-à-d. la nécessité de CSO en raison d'une aggravation de l'asthme), ce qui laisse présumer que le timing optimal des CSI est aussi d'une importance cruciale. Compte tenu de la faible mortalité dans les deux groupes, aucune différence n'a pu être observée sur ce plan. Aucune différence n'a non plus été relevée en ce qui concerne les effets indésirables.

Lors de l'analyse du sous-groupe composé des adolescents, aucune différence n'a été constatée en termes de nombre d'exacerbations (RR: 0,97), de contrôle de l'asthme (différence moyenne de 0,06 du score à l'ACQ5) et de nombre d'effets indésirables. La dose quotidienne moyenne de CSI était plus faible dans le groupe recevant l'association CSI/formotérol à la demande, par rapport au groupe recevant le traitement de fond par CSI.

→ **Conclusion:** chez les patients adultes atteints d'asthme léger (étapes 1 et 2 de la GINA), l'association CSI/formotérol à la demande – sans traitement de fond – est recommandée plutôt qu'un traitement de fond par une faible dose de CSI et un SABA à la demande en complément. Les données concernant les adolescents sont moins convaincantes.

2. L'association CSI/formotérol à la demande (AIR-*only*) est-elle à préférer en cas d'asthme léger, par rapport à un SABA à la demande?

Chez les patients adultes atteints d'asthme léger qui ont utilisé l'association CSI/formotérol à la demande (comme traitement de secours), une réduction de 64% du nombre annuel d'exacerbations graves a pu être obtenue, par rapport au SABA à la demande. Le nombre de visites aux urgences en relation avec l'asthme a même diminué de 74% lors de l'utilisation de l'association CSI/formotérol au lieu du SABA comme traitement de secours. En outre, l'asthme était mieux contrôlé dans le groupe AIR-*only* (différence moyenne de –0,15 du score à l'ACQ5) et l'exposition totale au CSO (prednisone) était en moyenne de 56,9% de moins par an. Par ailleurs, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le nombre d'effets indésirables et les données relatives à la mortalité étaient ici aussi insuffisantes. Des réductions comparables du nombre d'exacerbations ont été constatées chez les adolescents.

→ **Conclusion:** tant chez les adultes que chez les adolescents atteints d'asthme léger (étapes 1 ou 2 de la GINA), l'association CSI/formotérol est recommandée comme traitement de secours plutôt qu'un traitement de secours par SABA.

Une première remarque importante porte sur le fait que les quatre grandes études cliniques sur la base desquelles cette

Figure 1:

Traitement des adolescents et des adultes atteints d'asthme selon les recommandations 2023 de la GINA (8).

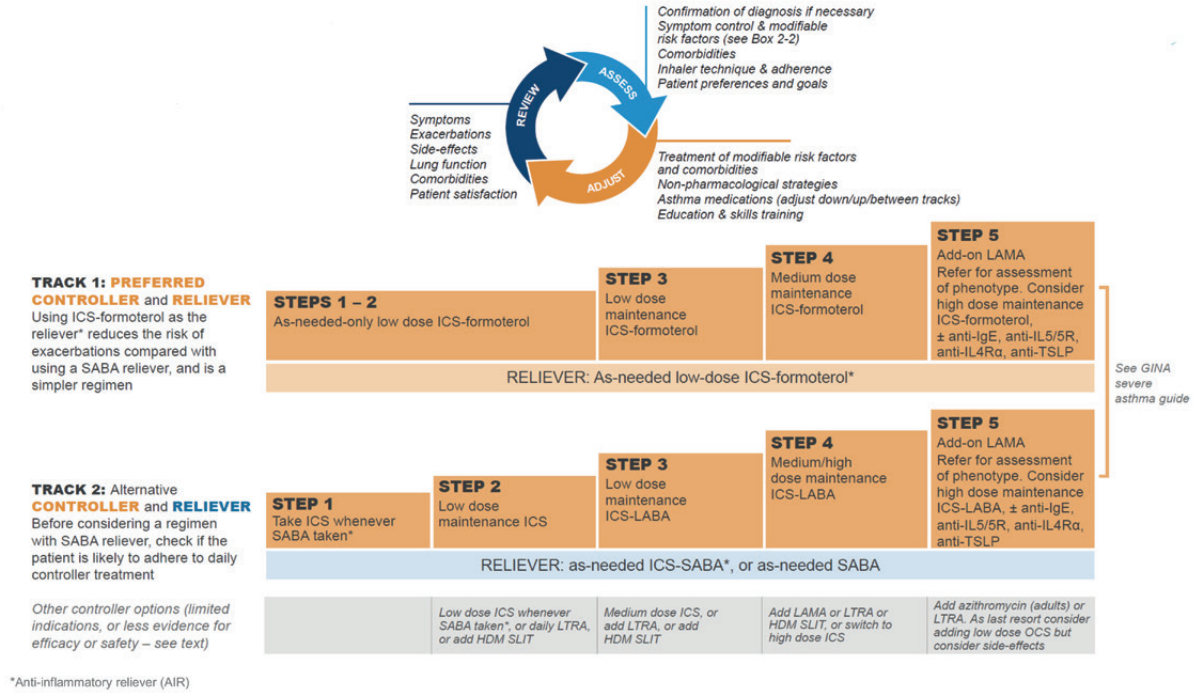
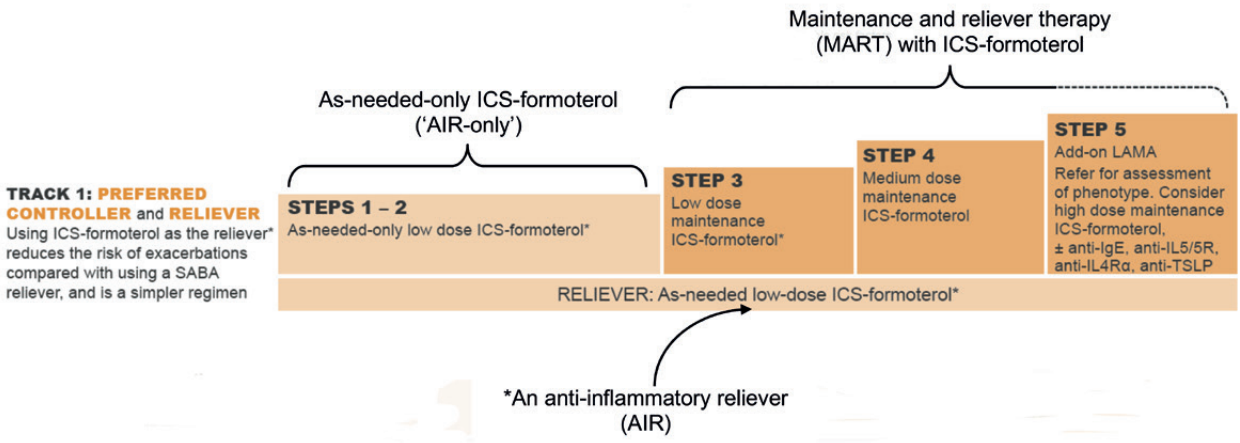


Figure 2:

Traitement de l'asthme selon la track 1 de la GINA: AIR-*only* versus MART (8).



analyse a été réalisée ont utilisé la classification de l'asthme léger de 2018 de la GINA. L'asthme des patients était donc bien contrôlé au moyen uniquement d'un SABA comme traitement de secours ou d'une faible dose de CSI comme traitement de fond et d'un SABA à la demande. Cette définition de la GINA a entre-temps été adaptée. En ce qui concerne le choix de l'association CSI/formotérol, le formotérol a été spécifiquement désigné en raison de son action rapide comme bronchodilatateur. En revanche, le CSI n'a pas été spécifié, même si les preuves ci-dessus reposent sur des études cliniques ayant utilisé le budésonide (plus formotérol). Bien que l'association budésonide/formotérol soit le seul traitement enregistré dans de nombreux pays, d'autres combinaisons d'un CSI et du formotérol (béclométasone/formotérol, par exemple) peuvent être utilisées comme AIR-*only* en cas d'asthme léger.

En outre, pour les recommandations finales, il a été tenu compte des préférences des patients, de la faisabilité et du coût. En règle générale, l'utilisation d'un seul et même inhalateur est préférée, mais certains patients choisissent une dose de fond quotidienne d'un CSI. Dans les pays où la part du coût pour le patient est plus élevée, il convient également de souligner que les SABA sont toujours une option meilleur marché que l'association CSI/formotérol.

Conclusion

En résumé, des preuves supplémentaires issues d'études cliniques récentes ont conduit à de nouvelles recommandations concernant le traitement des patients atteints d'asthme léger (étapes 1 et 2 de la GINA, Figure 1). Tant chez les adultes que chez les adolescents atteints d'asthme léger, l'association CSI/formotérol à la demande - le traitement «AIR-only» - est nettement supérieure au SABA à la demande (étape 1 de la GINA). En outre, l'association CSI/formotérol est aussi à recommander par rapport à une faible dose de CSI comme traitement de fond plus un SABA à la demande (étape 2 de la GINA). Pour ce dernier groupe, les preuves concernant les adolescents sont pour l'instant moins convaincantes, mais étant donné l'avantage d'un traitement de secours par CSI dans un groupe où l'observance thérapeutique est faible en ce qui concerne la dose de fond du CSI, nous nous attendons à une efficacité satisfaisante de l'association CSI/formotérol en tant que traitement de secours en situation réelle dans cette catégorie d'âge aussi.

Le concept AIR-only en cas d'asthme léger a été développé dans le prolongement de l'efficacité et de la sécurité de l'association CSI/formotérol comme traitement de fond et de secours (maintenance and anti-inflammatory reliever therapy (MART), Figure 2 et Tableau 3) dans l'asthme modéré à sévère. L'utilisation d'un AIR a pour principaux avantages d'éviter la monothérapie par SABA chez les patients respectant mal leur traitement de fond par CSI et, de ce fait, de réduire la dose cumulée de corticostéroïdes. En effet, la monothérapie par SABA sans CSI s'accompagne d'exacerbations plus fréquentes, d'hospitalisations plus nombreuses et d'une mortalité plus élevée. Lors de l'utilisation d'un AIR, le formotérol, un bronchodilatateur à action rapide, est utilisé comme vecteur pour le CSI.

Il reste à savoir si ces nouvelles recommandations et directives se traduiront effectivement en pratique par des modifications de l'utilisation des médicaments. Des données en provenance de Nouvelle-Zélande suggèrent d'ores et déjà que la mise en œuvre du traitement AIR-only entraîne une réduction effective de l'utilisation de SABA (15). Il revient à chacun de nous (médecins généralistes et pneumologues) de mettre en pratique en Belgique aussi les nouvelles recommandations de la GINA et de l'ERS relatives à l'asthme léger.

Tableau 3:

Aperçu des principes AIR-*only* et MART chez les adolescents et les adultes atteints d'asthme.

	AIR-*only* *(étapes 1 et 2 de la GINA)*	MART *(étapes 3, 4 et 5 de la GINA)*
Acronyme	*Anti-Inflammatory Reliever* (AIR)	*Maintenance and Anti-inflammatory Reliever Therapy* (MART)
Définition	À la demande, faible dose de CSI/formotérol comme médicament de secours	Dose de fond quotidienne faible ou moyenne (ou élevée) de CSI/formotérol *plus,* à la demande, faible dose de CSI/formotérol comme médicament de secours
Indication	Asthme léger: étapes 1 et 2 de la GINA	Asthme modéré à sévère: étapes 3, 4 et 5 de la GINA
Catégorie d'âge	Adultes et adolescents (12+ ans)	Adultes, adolescents (12+ ans) et enfants (6-11 ans)
Caractéristiques cliniques (avant le début du traitement)	Symptômes d'asthme peu fréquents (≤2x/semaine) ET pas de réveils nocturnes dus à l'asthme	Symptômes d'asthme quotidiens ou presque quotidiens OU réveils nocturnes dus à l'asthme
Fonction pulmonaire (spirométrie ou débit de crête)	Fonction pulmonaire normale ou presqu'à la limite de la normale	Fonction pulmonaire réduite ou normale

Références

1. Momtazmanesh S, Moghaddam SS, Ghamari S-H, Rad EM, Rezaei N, Shobeiri P, et al. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. eClinicalMedicine. 2023;59.
2. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). The Lancet. 2017;390(10098):935-45.
3. Suissa S, Ernst P Fau - Benayoun S, Benayoun S Fau - Baltzan M, Baltzan M Fau - Cai B, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. (0028-4793 (Print)).
4. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen Y-Z, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. The Lancet. 2017;389(10065):157-66.
5. Kobilka BK. Structural insights into adrenergic receptor function and pharmacology. (1873-3735 (Electronic)).
6. Suissa S, Ernst P Fau - Boivin JF, Boivin Jf Fau - Horwitz RI, Horwitz Ri Fau - Habbick B, Habbick B Fau - Cockroft D, Cockroft D Fau - Blais L, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. (1073-449X (Print)).
7. Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, Beekman M, Arnetorp S, van der Valk RJP. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting?(2)-agonist use in asthma. LID - 1901858 [pii] LID - 10.1183/13993003.01858-2019 [doi] FAU - Cabrera, Claudia S. (1399-3003 (Electronic)).
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023 (Available from: www.ginasthma.org.
9. Wijesinghe M, Weatherall M Fau - Perrin K, Perrin K Fau - Harwood M, Harwood M Fau - Beasley R, Beasley R. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis. (1399-3003 (Electronic)).
10. Alberto P, Diogenes SF, Ioana A, Eugenio B, Richard B, Guy B, et al. European Respiratory Society short guidelines for the use of as-needed ICS/formoterol in mild asthma. European Respiratory Journal. 2023;62(4):2300047.
11. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. New England Journal of Medicine. 2018;378(20):1865-76.
12. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. New England Journal of Medicine. 2018;378(20):1877-87.
13. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. New England Journal of Medicine. 2019;380(21):2020-30.
14. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. The Lancet. 2019;394(10202):919-28.
15. Hatter L, Eathorne A, Hills T, Bruce P, Houghton C, Weatherall M, Beasley R. Patterns of Asthma Medication Use in New Zealand After Publication of National Asthma Guidelines. (2213-2201 (Electronic)).

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose ; EU/1/17/1236/001 - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003 Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium (équivalant à 55 microgrammes d'uméclidinium) et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'uméclidinium (équivalant à 62,5 microgrammes d'uméclidinium) et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénate). Excipient à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation, en récipient unidose (poudre pour inhalation) Poudre blanche dans un inhalateur gris clair (Ellipta) muni d'un couvercle beige et d'un compteur de doses. **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non 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 anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **Posologie et mode d'administration** Posologie La dose quotidienne recommandée est une inhalation en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. *Populations spécifiques* *Personnes âgées* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance hépatique* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (vois rubriques 4.4 et 5.2). *Population pédiatrique* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. Mode d'administration Voie inhalée exclusivement. **Instructions pour l'utilisation du dispositif :** Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur 14 doses (traitement pour 14 jours). **a) Préparation de la dose à inhaler** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. **b) Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. • Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). • Retirer l'inhalateur de la bouche. • Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. **c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche** Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III et des notifications (ou signalements) spontanés. Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) **Classe de systèmes d'organes :** Infections et infestations **Effets indésirables :** Pneumonie, Infection des voies respiratoires supérieures, Bronchite, Pharyngite, Rhinite, Sinusite, Syndrome grippal, Rhinopharyngite, Candidose buccale et pharyngée, Infection des voies urinaires **Fréquence :** Fréquent **Effets indésirables :** Infection virale des voies respiratoires **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles du système immunitaire **Effets indésirables :** Réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, angio-œdème, urticaire et éruption cutanée **Fréquence :** Rare **Classe de systèmes d'organes :** Troubles du système nerveux **Effets indésirables :** Céphalée **Fréquence :** Fréquent **Effets indésirables :** Dysgueusie **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles oculaires **Effets indésirables :** Vision floue (voir rubrique 4.4 du RCP complet), Glaucome, Douleur oculaire **Fréquence :** Peu fréquent **Effets indésirables :** Augmentation de la pression intraoculaire **Fréquence :** Rare **Classe de systèmes d'organes :** Troubles cardiaques **Effets indésirables :** Tachyarythmie supraventriculaire, Tachycardie, Fibrillation auriculaire **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux **Effets indésirables :** Toux, Douleur oropharyngée **Fréquence :** Fréquent **Effets indésirables :** Dysphonie **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles gastro-intestinaux **Effets indésirables :** Constipation **Effets indésirables :** Sécheresse buccale **Fréquence :** Fréquent **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles musculo-squelettiques et systémiques **Effets indésirables :** Arthralgie, Douleur dorsale **Fréquence :** Fréquent **Effets indésirables :** Fractures **Fréquence :** Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes :** Troubles rénaux et urinaires **Effets indésirables :** Rétention urinaire, Dysurie **Fréquence :** Rare Description des effets indésirables sélectionnés Pneumonie Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilateurs :45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilantérol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association uméclidinium/vilantérol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilantérol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association uméclidinium/vilantérol. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 02/2023 (V08) **MODE DE DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale.

	TRELEGY Ellipta	Prix public (TVA incl.)	Ticket modérateur BIM	Ticket modérateur Actif
92/55/22 mcg **1 x 30 doses**		62,59 €	8,00 €	12,10 €
92/55/22 mcg **3 x 30 doses**		162,88 €	8,00 €	12,10 €

Trelegy Ellipta

La trithérapie dans la **BPCO**

3 molécules conçues pour **AGIR EN CONTINU PENDANT 24H** dans l'inhalateur Ellipta facile à utiliser.[1-12]

Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS/LABA ou LABA/LAMA.[9] Les effets secondaires les plus fréquents avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%).[9]

Abréviations : **BPCO:** bronchopneumopathie chronique obstructive; **BIM:** bénéficiaire d'intervention majorée; **ICS:** corticostéroïde inhalé; **LABA:** bêta-2 agoniste de longue durée d'action; **LAMA:** anticholinergique de longue durée d'action. **Références : 1.** Daley-Yates PT et al. Br J Clin Pharmacol 2021;87:483-493. **2.** Feldman G et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016 ; 11:719–730. **3.** Lainé DI. Exp Rev Clin Pharmacol 2010; 3:43–53 **4.** Lainé DI. J Med Chem 2009; 52:2493–2505. **5.** Slack RJ et al. J Pharmacol Exp Ther 2013; 344:218–230. **6.** Hanania N et al. Chest 2012; 142:119–127 **7.** Kempsford R et al. Pulm Pharmacol Ther 2013; 26(2):256–264. **8.** Biggadike K et al. J Med Chem 2008; 51:3349–3352. **9.** Trelegy Ellipta SmPC **10.** van der Palen J et al. NPJ Prim Care Respir Med 2016; 26:16079. **11.** Svedsater H et al. BMC Pulm Med 2013; 13:72. **12.** Riley JH et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11:1873–1880.

PM-BE-FVU-ADVT-230004 - Mars 2023
ER: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6
1300 Wavre Belgium

TRELEGY ELLIPTA
furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol

INNOVIVA GSK

4 EOSINOPHILIC DISEASES
1 NUCALA
IN PRE-FILLED FORMS

NUCALA pharmaceutical forms	Public price [incl VAT]	Co-payment RVV/BIM	Active
pen & syringe: 1x1ml	**€1.109,92**	**€8,00**	**€12,10**
pen & syringe: 3x1ml	**€3.308,60**	**€8,00**	**€12,10**
syringe (40mg): 1x1ml	**€450,31**	**€8,00**	**€12,10**

NUCALA

the **first and only** biologic in pre-filled form approved and **reimbursed** to treat:[1,2]

1 SEA

2 CRSwNP

3 EGPA

4 HES

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older; as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control; as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory EGPA; as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled HES without an identifiable non-haematologic secondary cause.[1]

ABRIDGED SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS: Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen; EU/1/15/1043/003 1 pre-filled pen - EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack) - Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/005 1 pre-filled syringe - EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) pre-filled syringes (multipack) - Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) pre-filled syringes (multipack). Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen: Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 0.4 mL pre-filled syringe contains 40 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of the complete SPC. **Therapeutic indications:** Severe eosinophilic asthma: Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1 of the complete SPC). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): Nucala is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): Nucala is indicated as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Hypereosinophilic syndrome (HES): Nucala is indicated as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled hypereosinophilic syndrome without an identifiable non-haematologic secondary cause (see section 5.1 of the complete SPC). **Posology and method of administration:** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma, CRSwNP, EGPA or HES. Posology: Severe eosinophilic asthma: Adults and adolescents aged 12 years and over: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old: The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations. CRSwNP: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. Consideration can be given to alternative treatments in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment for CRSwNP. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 24 weeks. EGPA: Adults and adolescents aged 12 years and older: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with EGPA was supported by modelling and simulation data (see section 5.2 of the complete SPC). Children aged 6 to 11 years old weighing ≥ 40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 200 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old weighing < 40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and improvement of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of EGPA should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. HES: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of HES should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. Special populations: Elderly patients: No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2 of the complete SPC). Renal and hepatic impairment: No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2 of the complete SPC). Paediatric population: Severe eosinophilic asthma: Children aged 6 to 11 years old: Nucala 100 mg powder for solution for injection and 40 mg solution for injection in pre-filled syringe are appropriate for administration to this population. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. Children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. CRSwNP in children less than 18 years old: The safety and efficacy in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available. EGPA in children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab has not been established in children below the age of 6 years old. No data are available. HES in children aged less than 18 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children and adolescents aged less than 18 years old have not yet been established. Currently available data are described in sections "Undesirable effects", 5.1 and 5.2 of the complete SPC but no recommendation on a posology can be made. Method of administration: Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen or pre-filled syringe: The pre-filled pen or pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate, and the patient or caregiver are trained in injection techniques. For children aged 6 to 11 years old, administration must be carried out by a healthcare professional or a trained caregiver. For self-administration the recommended injection sites are the abdomen or thigh. A caregiver can also inject Nucala into the upper arm. For doses which require more than one injection, it is recommended that each injection is administered at least 5 cm apart. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled pen or pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: The pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala must be administered by a healthcare professional or a caregiver. It may be administered by a caregiver if a healthcare professional determines that it is appropriate, and the caregiver is trained in injection techniques. The recommended injection sites are the upper arm, abdomen or thigh. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **Special warnings and precautions for use:** Traceability: In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. Asthma exacerbations: Mepolizumab should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. Corticosteroids: Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of mepolizumab therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. Hypersensitivity and administration-related reactions: Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of mepolizumab. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section "Undesirable effects"). In the event of a hypersensitivity reaction, appropriate treatment as clinically indicated should be initiated. Parasitic infections: Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with mepolizumab and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. Organ threatening or life-threatening EGPA: Nucala has not been studied in patients with organ threatening or life-threatening manifestations of EGPA (see section "Posology and method of administration"). Life-threatening HES: Nucala has not been studied in patients with life-threatening manifestations of HES (see section "Posology and method of administration"). Excipients: This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially "sodium-free". **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies in adult and adolescent patients with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (20%), injection site reactions (8%) and back pain (6%). CRSwNP: In a placebo-controlled study in patients with CRSwNP, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (18%) and back pain (7%). EGPA: In a placebo-controlled study in patients with EGPA, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (32%), injection site reactions (15%) and back pain (13%). Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of EGPA patients. HES: In a placebo-controlled study in patients with HES, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (13%), urinary tract infection (9%), injection site reactions and pyrexia (7% each). Tabulated list of adverse reactions: The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled severe eosinophilic asthma studies from patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (SC) (n=263), from a randomised, double-blind placebo-controlled 52-week study in patients with CRSwNP receiving mepolizumab 100 mg SC (n=206), in patients with EGPA receiving mepolizumab 300 mg SC (n=68), in a double-blind placebo-controlled 32-week study in patients with HES receiving mepolizumab 300 mg SC (n= 54), and from spontaneous post-marketing reports. Safety data is also available from open-label extension studies in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years). The safety profile of mepolizumab in HES patients (n=102) enrolled in a 20-week open label extension study was similar to the safety profile of patients in the pivotal placebo-controlled study. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1 000 to <1/100); rare (≥1/10 000 to <1/1 000); very rare (<1/10 000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **System Organ Class:** Infections and infestations. **Adverse reactions:** Lower respiratory tract infection; Urinary tract infection; Pharyngitis. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Immune system disorders. **Adverse reactions:** Hypersensitivity reactions (systemic allergic)*. **Frequency:** Common. - **Adverse reactions:** Anaphylaxis**. **Frequency:** Rare. • **System Organ Class:** Nervous system disorders. **Adverse reactions:** Headache. **Frequency:** Very common. • **System Organ Class:** Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. **Adverse reactions:** Nasal congestion. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Gastrointestinal disorders. **Adverse reactions:** Abdominal pain upper. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Skin and subcutaneous tissue disorders. **Adverse reactions:** Eczema. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** Musculoskeletal and connective tissue disorders. **Adverse reactions:** Back pain. **Frequency:** Common. • **System Organ Class:** General disorders and administration site conditions. **Adverse reactions:** Administration-related reactions (systemic non allergic)***; Local injection site reactions; Pyrexia. **Frequency:** Common. • * Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo in the severe eosinophilic asthma studies. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section "Special warnings and precautions for use". **From spontaneous post marketing reporting. *** The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions from patients in the severe eosinophilic asthma studies were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. Description of selected adverse reactions: Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in CRSwNP: In the 52-week placebo-controlled study, systemic allergic (type I hypersensitivity) reactions were reported in 2 patients (<1%) in the group receiving mepolizumab 100 mg and in no patients in the placebo group. Other systemic reactions were reported by no patients in the group receiving mepolizumab 100 mg and in 1 patient (<1%) in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in EGPA: In the 52-week placebo-controlled study the percentage of patients who experienced systemic (allergic and nonallergic) reactions was 6% in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% in the placebo group. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of patients in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% of patients in the placebo group. Systemic non-allergic reactions (angioedema) were reported by 1 (1%) patient in the group receiving 300 mg of mepolizumab and no patients in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in HES: In the 32-week placebo-controlled study, 1 patient (2%) reported a systemic (other) reaction in the group receiving 300 mg of mepolizumab (multifocal skin reaction) and no patients in the placebo group. Local injection site reactions: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. CRSwNP: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., erythema, pruritus) occurred in 2% of patients receiving mepolizumab 100 mg compared with <1% in patients receiving placebo. EGPA: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling) occurred at a rate of 15% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 13% in patients receiving placebo. HES: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., burning, itching) occurred at a rate of 7% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 4% in patients receiving placebo. Paediatric population: Severe eosinophilic asthma: Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. HES: Four adolescents aged 12 to 17 years were enrolled in the placebo-controlled study 200622, one adolescent received 300 mg of mepolizumab, and 3 adolescents received placebo for 32 weeks. All 4 adolescents continued into a 20-week open-label extension study 205203 (see Section 5.1 of the complete SPC). Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - Division Vigilance - Boite Postale 97 - 1000 Brussels - Madou - Website: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 10/2022 (V07). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription. **References: 1.** Nucala SmPC. **2.** RIZIV/INAMI. Available on: https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/ProductSearch. (Last consulted: December 2023). **Abbreviations: BIM,** bénéficiaire d'intervention majorée; **CRSwNP,** chronic rhinosinusitis with nasal polyps; **EGPA,** eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; **HES,** hypereosinophilic syndrome; **RVV,** rechthebbende op verhoogde verzekeringstegemoetkoming; **SEA,** severe eosinophilic asthma.

PM-BE-MPL-JRNA-230002 - December 2023 | RE: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Avenue Fleming 20, 1300 Wavre Belgium.