

FÉVRIER-MARS 2024

Revue de la Faculté de médecine et de médecine dentaire de l'UCLouvain

Louvain
édical

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2023

02-03

▼ 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 (SGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou SGLT2 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 [comprendant : 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, amylose 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, éruption, 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 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 été 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 suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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.guicheit.lu/pharmacovigilance. **Mode de délivrance :** Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, 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® réduit plusieurs facteurs de risque cardiométabolique* chez les personnes atteintes de diabète de type 2¹⁻⁸

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

table.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - www.guicheit.lu/pharmacovigilance. **Mode de délivrance :** Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, 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.

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. Pratlley R et al. Lancet 2019; 394:39–50. 5. Arora 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)^{3,5,6} vs placebo.

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

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

BE23RYB00154 – NOV 2023





Xarelto[®]

rivaroxaban



Cholecomb[®]
Rosuvastatine/Ezetimibe



 ***UNI DIAMICRON***[®] **60mg**
gliclazide

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. MASQUELIER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	R. OPSOMER
B. BOLAND	PH. HANTSON	D. PESTIAUX
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	V. PREUMONT
I. COLIN	M.P. HERMANS	C. REYNAERT
E. CONSTANT	F. HOUSSIAU	CH. SCAVÉE
CH. DAUMERIE	J. JAMART	E. SOKAL
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	P. STARKEL
S. DE MAEGHT	P. LALOUX	C. SWINE
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	D. TENNSTEDT
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	J.P. THISSEN
S.N. DIOP	A. LUTS	B. TOMBAL
J. DONCKIER	D. MAITER	D. VANPEE
A. FERRANT	J.M. MALOTEUX	J.C. YOMBI
P. GIANELLO	L. MAROT	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	Fr. HOUSSIAU	A. PASQUET
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	J.M. MALOTEUX
C. HERMANS	J. MORELLE	F. SMETS

ÉDITION

► Louvain Medical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles
Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
isabelle.istasse@uclouvain.be
ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 120 € ; pensionnés : 55 € ; étudiants et maccs : 60 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 100 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante : www.louvainmedical.be

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1^{re} et 2^e année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCLouvain (Université catholique de Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans autorisation préalable écrite de la rédaction.

COUVERTURE

Sergy Nivens - stock.adobe.com

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire,
des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

FÉVRIER-MARS 2024

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2023

ÉDITORIAL

115

Les innovations 2023 distillées par le Louvain Médical

Cédric Hermans

BANQUE DE SANG

116

Implémentation d'un nouveau logiciel pour la banque de sang

Véronique Deneys, Youssra Khaouch, Christine Pirlet, Johan Majewski, Sébastien Thibou, Edith Rubin Winkler, Corentin Strel et l'équipe EPIC des Cliniques universitaires Saint-Luc

BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

126

La technique LAMP : une nouvelle approche pour le diagnostic précoce de la malaria aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Madeleine Rousseaux, Jean Cyr Yombi, Leïla Belkhir, Julien De Greef, Andrea Penaloza-Baeza, Arnaud Nevraumont, Martin Vanderdonck, Alice Brochier, Kamila Lamraoui, Pascale Saussoy

CARDIOLOGIE

129

Recommandations Européennes pour la prise en charge des endocardites

Agnès Pasquet, Laurence Bamps, Leïla Belkhir, Mélanie Dechamps, Julien De Greef, Véronique Roelants, Jean Cyr Yombi

Quoi de neuf pour les lipides ? Survol des meilleures études de 2023

Agnès Pasquet

2024, la stimulation deviendra-t-elle 100% sans sonde ?

Christophe Scavée, Varnavas Varnavas, Sébastien Marchandise

La stimulation de la branche gauche, nouvelle alternative à la CRT

Christophe Scavée, Varnavas Varnavas, Sébastien Marchandise

L'électroporation, technique révolutionnaire de l'ablation

Christophe Scavée, Varnavas Varnavas, Sébastien Marchandise

UCLouvain



ECU
UCL

Cliniques universitaires
SAINT-LUC

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

145

Les transferts de nerfs en traitement des paralysies nerveuses périphériques

Olivier Barbier, François Barbier, Pauline Gonzalez, Radegonde Versyck, Sebastiaan Arnauw, Xavier Libouton

Quota dans la ménisectomie au-delà de 50 ans, un choix arbitraire peu judicieux

Emmanuel Thienpont, Samy Ftaita, Louis Debarre, Daniel Morcillo, Mathieu Raad, Jean-Emile Dubuc

Évolution de la force de travail dans la spécialité et perspectives en matière de soins

Olivier Cornu, Nanni Allington, Diarra Seydou, Dan Putineanu, Thomas Schubert, Xavier Libouton, Olivier Barbier, Pierre-Louis Docquier, Jean-Emile Dubuc, Xavier Banse

CHIRURGIE VASCULAIRE

157

Malformations vasculaires en 2023 : le sirolimus confirme son efficacité et permet un traitement *in utero*

Emmanuel Seront, An Van Damme, Julien Coulie, Valérie Dekeuleneer, Miikka Vikkula, Laurence M Boon

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

161

Recommandations de l'ESC 2023 – SCORE2-Diabetes

Fabian O. Lurquin, Michel P. Hermans

Remboursement de la mesure continue du glucose interstitiel par capteur chez les patients conventionnés du groupe B

Fabian O. Lurquin, Audrey Loumaye, Laura Orioli, Michel P. Hermans, Vanessa Preumont

Les agonistes du récepteur du GLP-1 : un « game changer » dans le traitement de l'obésité ?

Jean-Paul Thissen, Audrey Loumaye

Nouveautés 2023 pour le traitement des tumeurs hypophysaires à prolactine

Stefan Matei Constantinescu, Loïc De Nijs, Edouard Fomekong, Dominique Maïter, Orsalia Alexopoulou

Mise à jour des recommandations de la Société Européenne d'Endocrinologie sur la prise en charge des incidentalomes surrénaliens

Raluca Maria Furnica, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou

HÉMATOLOGIE

168

Les nouveaux inhibiteurs de JAK2 dans la myélofibrose

Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu

Hématologie «Bénigne»: PF4, hémophilie acquise, Fer IV et PTI réfractaire à l'honneur

Cédric Hermans, Catherine Lambert

Actualités dans la prise en charge du myélome

Marie-Christiane Vekemans

HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

183

(P)ré-habilitation en transplantation hépatique : vers une médecine plus holistique

Géraldine Dahlqvist

Les traitements des MICI : quoi de neuf en 2023 ?

Olivier Dewit

Maladie stéatosique du foie : uniformisation de la nomenclature

Nicolas Lanthier, Peter Stärkel

INSTITUT DES MALADIES RARES ET À L'IRA II

189

L'intelligence artificielle accélère le développement de nouveaux traitements pour les maladies rares

Olivier Devuyst

Recherche clinique à partir des dossiers patients informatisés : outils innovants aux CuSL dans le respect de la protection des données sensibles

Joëlle Thonnard, Aline van Maanen, Audrey Timmermans, Yannick Barussaud, Cédric Van Marcke, Olivier Devuyst, Demet Yuksel, Marianne Philippe

MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

194

Le déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2), une maladie rare au confluent des systèmes

Laurence Bamps, Jean Cyr Yombi

Infections bactériennes sexuellement transmissibles : mieux vaut prévenir que guérir ?

Laurence Bamps, Leila Belkhir, Julien De Greef, Anne Vincent, Jean Cyr Yombi

NÉPHROLOGIE

199

Variants génétiques dans le gène codant pour l'Apolipoprotéine L1 et maladies rénales

Michel Jadoul, Arnaud Devresse

Roxadustat, une révolution dans la prise en charge de l'anémie liée à la maladie rénale chronique ?

Elliott Van Regemorter, Eric Goffin, Laura Labriola

Imlifidase : nouvel espoir d'accès à la greffe pour les patients hyperimmunisés en attente de transplantation rénale par rein de donneur décédé

Nada Kanaan, Thibaut Gervais, Antoine Buémi, Arnaud Devresse, Eric Goffin, Tom Darius, Yannick France, Michel Mourad, Véronique Deneys, Corentin Streel

ONCOLOGIE MÉDICALE

209

Une nouvelle ère en oncologie : l'avènement des anticorps conjugués et de nouvelles thérapies ciblées

Emmanuel Seront et Cédric Van Marcke

Des avancées majeures dans le traitement du mélanome uvéal métastatique

Jean-François Baurain, Stéphanie van Raemdonck, Louise Favaretto, Laura Krolikowska, Frank Cornélis, Paulina Bartoszek

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

219

L'automatisation des prick-tests cutanés pour plus de standardisation et de fiabilité

Valérie Hox, Philippe Rombaux, Caroline Huart, Caroline De Toeuf, Sandra Schmitz

Remboursement de la stimulation du nerf grand hypoglosse pour les patients avec un syndrome d'apnées du sommeil ne répondant pas à la CPAP

Philippe Rombaux, Valérie Hox, Caroline De Toeuf, Caroline Huart

Nouveauté : remboursement de l'implant cochléaire en cas de surdité unilatérale de l'enfant

Anaïs Grégoire, Monique Decat, Daniele De Siat, Sara Castelein

PSYCHIATRIE ADULTE

224

Un nouveau projet clinique pour l'institut de psychiatrie (partie adulte)

Philippe de Timary, Laurence Ayache, Denis Chaidron, Francesca Vellozi, Jamal Ziane, Francesca Melas, Nausica Germeau, Alain Luts, Avigaëlle Amory, Catherine Bataille de Longprey, Achille Bapolisi, Gerald Deschietere

L'hospitalisation scindée en psychiatrie : un modèle UCLouvain pour accompagner les patients vers le rétablissement, le Louvain Split Hospitalisation Model-(LSHM)

Nausica Germeau, Peter Stärkel, Catherine Bataille de Longprey, Achille Bapolisi, Carmen Mallard, Samia Karaki, Jacqueline Petit, Philippe de Timary, Avigaëlle Amory

PNEUMOLOGIE

237

Asthme et granulomatose éosinophilique, la saga des traitements spécifiques se poursuit

Antoine Froidure, Charles Pilette

RADIOTHÉRAPIE

240

La radiothérapie adaptative en inspiration bloquée du lymphome gastrique

Xavier Geets

Radiothérapie stéréotaxique des tumeurs du foie : ventilation, précision, action !

Geneviève Van Ooteghem

Radiothérapie stéréotaxique pour le cancer prostatique localisé

Ad Vandermeulen

La radiothérapie (adaptative) pour le cancer de la vessie

Sofie Heylen

SCIENCES DE LA SANTÉ - UCLouvain/WOLUWÉ

250

« Systems Biology Core Facility »

Jean-Luc Balligand, au nom du groupe Systems Biology

BANQUE DE SANG

Véronique Deneys, Youssef Khaouch, Christine Pirlot, Johan Majewski, Sébastien Thibou, Edith Rubin Winkler, Corentin Streel et l'équipe EPIC des Cliniques universitaires Saint-Luc

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 116-125

L'informatisation de la banque de sang et du laboratoire d'immunologie érythrocytaire a représenté un défi important puisqu'elle a nécessité la paramétrisation de deux logiciels, équation à double inconnue. Ce projet n'aurait pu aboutir sans une formidable collaboration des équipes informatiques et de la banque de sang.

BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

Madeleine Rousseaux, Jean Cyr Yombi, Leïla Belkhir, Julien De Greef, Andrea Penaloza-Baeza, Arnaud Nevraumont, Martin Vanderdonck, Alice Brochier, Kamila Lamraoui, Pascale Saussoy

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 126-128

Le service de biologie hématologique est ravi d'annoncer l'introduction d'une nouvelle technique moléculaire au sein de son laboratoire de cytologie hématologique. Cette avancée marque notre engagement envers l'amélioration continue de la prise en charge des patients présentant une suspicion de malaria, renforçant ainsi notre capacité à fournir des résultats précis et rapides pour une meilleure prise en charge clinique.

CARDIOLOGIE

Agnès Pasquet, Laurence Bamps, Leïla Belkhir, Mélanie Dechamps, Julien De Greef, Véronique Roelants, Jean Cyr Yombi

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 129-133

Retenons de cette année 2023 des nouvelles recommandations sur l'endocardite infectieuse et de nouvelles avancées dans la compréhension des relations entre dyslipidémies et maladies cardiovasculaires.

Christophe Scavée, Varnavas Varnavas, Sébastien Marchandise

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 134-144

Ce n'est pas parce que le congrès annuel de la société européenne de cardiologie n'a pas édité de nouvelles recommandations en rythmologie (il le faisait depuis 2019!) que cette année 2023 ne restera pas une année exceptionnelle sur le plan de l'évolution de la rythmologie, que ce soit en ablation ou dans le traitement de la bradycardie et de l'insuffisance cardiaque. Les sujets qui auraient pu être traités dans cette revue sont extrêmement nombreux mais on a décidé de focaliser cet article sur les 3 innovations les plus importantes.

La première concerne la possibilité d'implanter des stimulateurs sans sonde, que l'on nomme également *leadless pacemaker*. Les premières capsules ont été implantées il y a 10 ans mais l'évolution actuelle tend vers la sophistication des systèmes avec la possibilité maintenant de resynchroniser les oreillettes et les ventricules. Toujours du côté de la stimulation, les progrès s'attèlent à rendre le pacing le plus physiologique possible et en particulier lors de la stimulation des ventricules. Stimuler en collant au plus près de la physiologie normale cardiaque découle des risques de dysfonction ventriculaire observés chez des patients dont la stimulation à l'apex du ventricule droit est quasi permanente. C'est ainsi qu'est arrivé la stimulation de la branche gauche du faisceau de His. Technique particulièrement astucieuse, dont la légitimité manque actuellement de données solides mais qui est extrêmement prometteuse.

Le dernier point qui sera abordé est le développement d'une énergie alternative à la radiofréquence ou à la cryothérapie pour isoler les veines pulmonaires. On dispose depuis peu d'une nouvelle technique qui est l'électroporation. La technique est non thermique, utilise des chocs électriques pour parvenir à déconnecter en un temps record les veines pulmonaires. La première étude randomisée vient de paraître, et confirme que cette énergie ouvre de nouvelles perspectives en termes de sécurité. Cela semble être prometteur, en attendant comme toujours d'avoir un élargissement des indications rythmologiques.

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Olivier Barbier, Emmanuel Thienpont, Olivier Cornu, François Barbier, Pauline Gonzalez, Radegonde Versyck, Sebastiaan Arnauw, Seydou Diarra, Sami Ftaita, Louis Debarre, Karim Tribak, Dan Putineanu, Maïte Van Cauter, Jean-Emile Dubuc, Jean-Cyr Yombi, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Mathieu Raad, Daniel Morcillo, Thomas Schubert, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Nanni Allington, Xavier Libouton

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 145-156

Les lésions nerveuses périphériques conduisant à une paralysie ne sont pas rares et sont malheureusement souvent abordées avec fatalité, une majorité d'entre nous escomptant une récupération progressive, lente et souvent incomplète car nous ne sommes pas familiers des possibilités offertes par les transferts nerveux. Être averti de la possibilité de ces transferts de nerfs et informé de l'importance de ne pas retarder le référencement permet d'orienter les patients vers des équipes spécialisées et ouvre de nouvelles perspectives en termes de récupération fonctionnelle pour ceux-ci.

D'autre part, le taux de ménisectomie au-delà de 50 ans constitue depuis avril 2023 un indicateur de déviation manifeste de la bonne pratique médicale pour l'INAMI, car la ménisectomie au-delà d'un certain âge est considérée comme précipitant l'arthrose et la nécessité de recourir à une arthroplastie. L'établissement de cet indicateur peut induire un comportement pervers en augmentant le nombre de patients opérés en-dessous de 50 ans. L'arthrose du genou n'est pas en corrélation directe avec l'âge et bon nombre de facteurs doivent être considérés. Nous proposons un algorithme de prise en charge des gonalgies au-delà de 50 ans et recommandons aux autorités de revoir cet indicateur afin de prévenir de nouvelles dérives et de pénaliser inutilement les patients qui devraient bénéficier de soins justifiés.

Enfin, les mesures de contingentement et l'application des quotas dans l'accès aux spécialités a, pour la première fois en 2023, limité de manière significative le nombre de candidats accédant à notre spécialité. Nous nous interrogeons sur ces mesures dont les conséquences, visibles dès à présent en médecine générale, seront, à priori, aussi dommageables dans notre spécialité dans quelques années avec une réduction significative de la force de travail, alors même, que les besoins de notre population dans notre secteur d'activité tendent à s'accroître. Nous nous inquiétons des perspectives pour la santé en Europe et en Belgique.

CHIRURGIE VASCULAIRE

Emmanuel Seront, An Van Damme, Julien Coulie, Valérie Dekeuleneer, Miikka Vikkula, Laurence M Boon

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 157-160

La voie mTOR joue un rôle important dans le développement des malformations vasculaires. L'étude VASE, publiée récemment, confirme l'efficacité du sirolimus, un inhibiteur mTOR, dans les malformations vasculaires avec un taux d'efficacité de 85% et une bonne tolérance globale.

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

Fabian O. Lurquin, Stefan Matei Constantinescu, Raluca Maria Furnica, Michel P. Hermans, Audrey Loumaye, Dominique Maiter, Laura Orioli, Vanessa Preumont, Jean-Paul Thissen, Orsalia Alexopoulou

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 161-167

L'année 2023 a été riche en nouveautés dans les domaines de la diabétologie, des maladies métaboliques et de l'endocrinologie. En diabétologie, les recommandations de prise en charge des maladies cardiovasculaires (MCV) chez les patient(e)s atteint(e)s de diabète de type 2 ont été révisées, et un nouvel algorithme d'estimation du risque CV en prévention primaire a été proposé. Par ailleurs, les patient(e)s atteint(e)s de diabète sucré qui remplissent les critères de convention de catégorie B, peuvent bénéficier du remboursement intégral d'un système de mesure continue du glucose interstitiel par capteur sous-cutané. L'utilisation à grande échelle des agonistes du récepteur au GLP-1 pour la prise en charge thérapeutique de l'obésité est sûrement une nouveauté de l'année 2023. Dans le domaine des pathologies endocriniennes, de nouvelles recommandations internationales sur le traitement des prolactinomes ont été publiées, et les recommandations de 2016 concernant la prise en charge des incidentalomes surrenaliens de la Société Européenne d'Endocrinologie (ESE) en partenariat avec le Réseau Européen d'Etude des Tumeurs Surrenaliennes (ENSAT) ont été actualisées.

HÉMATOLOGIE

Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu, Cédric Hermans, Catherine Lambert, Marie-Christiane Vekemans

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 168-182

Myélofibrose, Myélome Multiple, Anticorps anti-PF4, Hémophilie Acquisse, Fer Intraveineux et Thrombopénie Auto-Immune Réfractaire

La myélofibrose est une néoplasie myéloproliférative dont la survie reste médiocre. Elle se manifeste surtout par une anémie, une splénomégalie, des symptômes constitutionnels, des douleurs osseuses et de la cachexie. Le seul traitement curatif est l'allogreffe de cellules souches périphériques. Malheureusement, l'allogreffe reste associée à un risque de décès et de morbidité non trivial. Les inhibiteurs de JAK2 permettent de diminuer la taille de la rate et de réduire les symptômes chez ces patients. Les 2 inhibiteurs de JAK2 les plus récents (pacritinib et momelotinib) peuvent en plus avoir un bénéfice érythropoïétique.

Malgré les avancées thérapeutiques réalisées dans la prise en charge du myélome, cette maladie reste incurable, en grande partie suite à l'émergence de clones tumoraux résistants. L'immunothérapie fait partie des avancées majeures observées ces dernières années. En première ligne, l'ajout d'anticorps monoclonaux modifie le devenir des patients éligibles à la greffe, en leur offrant des possibilités de contrôle à long terme de leur affection. En rechute, les anticorps bispécifiques et les CAR-T génèrent des résultats impressionnants en termes de survie et de contrôle de la maladie résiduelle, un véritable espoir pour ces patients réfractaires aux traitements conventionnels. Ce sont ces 2 pôles qui seront abordés dans cet article.

Face à tout patient présentant une thrombose veineuse et/ou artérielle associée à une thrombopénie, la présence d'anticorps anti-PF4 doit être recherchée et leurs propriétés étudiées (dépendance à l'héparine et capacité à activer les plaquettes sanguines). Largement adopté dans l'hémophilie congénitale, l'emicizumab, un anticorps bispécifique mimant l'action du facteur VIII, devrait s'imposer comme un traitement hémostatique de première ligne pour les patients avec hémophilie acquise. Ces derniers bénéficieront d'une meilleure protection contre les hémorragies et d'un délai d'initiation de l'immunosuppression intense et souvent délétère pour des patients fragiles. Certaines formulations de fer intraveineux sont responsables d'une hypophosphatémie, une complication souvent méconnue et qui peut être évitée. Pour les formes réfractaires de thrombopénie auto-immune, le complément, la tyrosine kinase de bruton, le CD38 et le récepteur néonatal Fc représentent des cibles thérapeutiques prometteuses.

HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

Géraldine Dahlqvist, Olivier Dewit, Nicolas Lanthier, Peter Stärkel

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 183-188

Transplantation, MICI et stéatose hépatique : quelques nouveautés en 2023

L'année 2023 a comporté plusieurs mises au point et avancées en hépato-gastro-entérologie. L'impact délétère de la fragilité et de la sarcopénie sur le pronostic des patients atteints de cirrhose et en liste de transplantation étant clair, un trajet de soins de réhabilitation à la greffe et réhabilitation jusqu'à deux années post-greffe hépatique a vu le jour. Il comprend une évaluation nutritionnelle et fonctionnelle complète des patients et offre une meilleure prise en charge diététique, kinésithérapeutique et psychosociale. Pour les maladies chroniques intestinales, deux nouveaux médicaments sont désormais disponibles : le risankizumab dans la maladie de Crohn et l'upadacitinib dans la rectocolite. Leur bénéfice et leur place parmi les nombreux autres traitements disponibles sont présentés. Enfin, une uniformisation de la nomenclature des maladies hépatiques stéatosiques a été publiée et acceptée par les sociétés scientifiques. Les deux principales maladies stéatosiques sont la maladie du foie liée à l'alcool (ALD) et la maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MASLD). Celles-ci peuvent coexister chez un même patient (MetALD). Cet article reprend les critères de diagnostic de ces affections fréquentes.

INSTITUT DES MALADIES RARES ET À L'IRA II

Olivier Devuyt, Joëlle Thonnard, Aline van Maanen, Audrey Timmermans, Yannick Barussaud, Cédric Van Marcke, Demet Yuksel, Marianne Philippe

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 189-193

Les maladies rares, le plus souvent d'origine génétique et les cancers, représentent un terrain fertile pour les innovations diagnostiques et thérapeutiques. Les deux résumés qui suivent démontrent comment le développement de modèles génétiques, de l'intelligence artificielle, et du dossier patient informatisé offrent des perspectives nouvelles pour ces maladies et des questions de santé publique.

MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

Laurence Bamps, Leila Belkhir, Julien De Greef, Anne Vincent, Jean Cyr Yombi

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 194-198

Le service de médecine interne et maladies infectieuses des Cliniques universitaires Saint-Luc aborde des pathologies intéressantes de l'entière des systèmes, et une de ses priorités est sa mission de sensibilisation et de prévention. Nous aborderons dans cette édition deux thèmes très différents, mais qui sont tous les deux des terrains d'innovations et de découvertes continues au cours des dernières années : le diagnostic des erreurs innées de l'immunité chez l'adulte – une entité mal connue du monde médical, qui n'est pas aussi rare qu'on le croit, et la prévention des infections sexuellement transmissibles – un sujet à la fois médical et sociétal.

NÉPHROLOGIE

Elliott Van Regemorter, Nada Kanaan, Michel Jadoul, Arnaud Devresse, Laura Labriola, Thibaut Gervais, Antoine Buémi, Tom Darius, Yannick France, Michel Mourad, Véronique Deneys, Corentin Streeel, Eric Goffin

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 199-208

L'année 2023 a permis de voir un certain nombre d'avancées significatives dans la compréhension et le traitement des maladies rénales. Parmi celles-ci, les découvertes concernant les variants génétiques dans le gène codant pour l'Apolipoprotéine L1 ont été étroitement associées à un risque accru de développer une maladie rénale chronique, en particulier chez les populations d'ascendance africaine ou afro-américaine. Les mécanismes précis par lesquels ces variants APO-L1 contribuent au développement des maladies rénales ne sont pas entièrement élucidés, mais diverses études suggèrent qu'elles pourraient entraîner une altération de la fonction des podocytes au niveau glomérulaire. La découverte des liens entre les anomalies APO-L1 et des pathologies rénales a ouvert de nouvelles perspectives de recherche et de développement de thérapies ciblées. Comprendre comment ces variants génétiques influencent la progression des maladies rénales pourrait également permettre le développement de stratégies de prévention et de traitement plus efficaces, ainsi que l'identification de sous-groupes de patients à risque plus élevé.

Une nouvelle approche thérapeutique de l'anémie liée à la maladie rénale chronique est disponible depuis cette année. Le roxadustat (Evrenzo®) appartient à une classe de médicaments appelée 'inhibiteur de l'Hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl hydroxylase'. Cette classe de médicaments agit sur l'érythropoïèse HIF-dépendante. Contrairement aux traitements traditionnels de l'anémie associée à la maladie rénale par les injections sous-cutanées ou intraveineuses d'érythropoïétine (EPO) recombinante, l'Evrenzo est administré par voie orale. Cette voie d'administration plus pratique pourrait donc améliorer la compliance des patients et simplifier le processus de traitement. De plus, le roxadustat a montré un profil de tolérance et de sécurité comparable à l'EPO recombinante chez la plupart des patients.

Une autre avancée en 2023 a été la mise à disposition de l'implifidase en transplantation rénale. L'implifidase est une enzyme protéolytique qui agit en clivant sélectivement les anticorps IgG et qui peut être utilisée pour désensibiliser les patients ayant un taux élevé d'anticorps préexistants contre les antigènes du système HLA (Human Leukocyte Antigen), permettant ainsi d'envisager une transplantation même en présence d'une incompatibilité immunologique avec le donneur. Cette approche ouvre la voie à une meilleure accessibilité à la transplantation pour les patients hyper-immunisés.

Ces nouveautés apparues en 2023 vont progressivement être implémentées en clinique en 2024.

ONCOLOGIE MÉDICALE

Emmanuel Seront, Cédric Van Marcke, Paulina Bartoszek, Stéphanie van Raemdonck, Louise Favaretto, Laura Krolikowska, Frank Cornélis, Jean-François Baurain

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 209-218

L'année 2023 a marqué une révolution significative dans le domaine de l'oncologie avec l'émergence de nouvelles molécules anticancéreuses et de stratégies innovantes.

Les anticorps conjugués ont considérablement amélioré la survie dans de multiples cancers. On peut ainsi principalement pointer la place prépondérante que ces traitements vont prendre aux stades avancés des cancers urothéliaux, mais aussi de plusieurs types de cancer du sein (triple négatif, HER2 positif, mais aussi une nouvelle entité dite « HER2 faible »).

D'autres types de traitement soulèvent également l'enthousiasme. Par ailleurs, dans le cancer rénal, le ciblage du facteur de transcription HIF par une thérapie ciblée, inhibant non seulement l'angiogenèse mais également diverses voies de survie, semble prometteur, que ce soit en monothérapie ou en combinaisons.

Le mélanome uvéal est la tumeur intraoculaire maligne primitive la plus fréquente. Malgré l'efficacité du traitement local, la moitié des patients présentera une récurrence extra-oculaire, au niveau hépatique dans 90% des cas. La survie médiane des patients atteint d'une maladie métastatique oscille entre 6 et 12 mois. Les traitements ciblés tels que la thermo-ablation ou la chirurgie peuvent améliorer le pronostic des patients présentant des récurrences localisées à un seul endroit. La chimiothérapie est peu efficace. Les traitements par inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire, les anticorps anti-PD-1 augmente discrètement la survie des patients métastatiques. Le tebentafusp, une nouvelle forme d'immunothérapie, est la première molécule démontrant une réelle amélioration de la survie globale des patients métastatiques. Il s'agit d'un récepteur de lymphocytes T couplé à un anticorps anti-CD3, transformant tous les lymphocytes en lymphocytes anti-mélanocytes. Malheureusement, seuls les patients portant un allèle HLA-A*02:01, 50% des caucasiens, peuvent bénéficier de ce traitement.

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Anaïs Grégoire, Philippe Rombaux, Monique Decat, Caroline Huart, Daniele De Siati, Caroline De Toeuf, Sandra Schmitz, Sara Castelein, Valérie Hox

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 219-223

D'une part, l'année 2023 a été marquée par de nouveaux remboursements de dispositifs ORL implantables de la part de l'INAMI, ce qui améliore l'accès à des soins spécifiques pour nos patients. Pour les enfants présentant une surdité unilatérale, un implant cochléaire est maintenant remboursé, grâce aux études ayant montré l'amélioration de plusieurs aspects de l'audition et des apprentissages suite à l'implantation cochléaire. Pour les patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil ne répondant pas à la CPAP, le stimulateur du nerf hypoglosse, après avoir été utilisé depuis de nombreuses années dans le cadre d'études cliniques, est maintenant remboursé sous certaines conditions. D'autre part, un processus automatisé est apparu pour la réalisation des tests allergiques cutanés, améliorant la fiabilité et la reproductibilité de nos examens. Ces différents dispositifs améliorent la prise en charge des patients, du diagnostic au traitement.

PSYCHIATRIE ADULTE

Nausica Germeau, Peter Stärkel, Catherine Bataille de Longprey, Carmen Mallard, Samia Karaki, Jacqueline Petit, Philippe de Timary, Avigaëlle Amory, Achille Bapolisi, Laurence Ayache, Denis Chaidron, Francesca Vellozi, Jamal Ziane, Francesca Melas, Alain Luts, Gerald Deschietere

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 224-236

Dans ce volet psychiatrique des innovations, nous allons présenter deux facettes importantes de ce qui se passe actuellement du côté de la psychiatrie adulte : d'abord la création de l'institut de psychiatrie intégré qui constitue un vrai plus pour la psychiatrie UCLouvain et qui associe les compétences développées par Sanatia, pôle psychiatrique de l'ASBL Valisana et le Service de Psychiatrie Adulte des cliniques Saint-Luc dont nous allons vous tracer les contours dans un premier article.

Par ailleurs, dans un second article nous décrivons les vertus du modèle d'hospitalisation scindée. Les soins psychiatriques ne reposent pas que sur les approches pharmacologiques ou psychothérapeutiques. Ce que nous proposons ici c'est que le cadre hospitalier proposé et plus particulièrement l'idée d'inviter les patients à rentrer chez eux pendant des séjours conçus comme plus courts, permette de déjouer les risques de chronicisation et de remettre le patient comme acteur de sa vie et de ses soins. Un tel modèle existe depuis 20 ans dans le cadre du trouble lié à l'usage d'alcool. Nous mettons en place un modèle qui s'en inspire pour les troubles de l'humeur dans le cadre de l'Institut de Psychiatrie Intégré qui voit le jour sur le site de Woluwé.

PNEUMOLOGIE

Antoine Froidure, Charles Pilette

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 237-239

Le traitement de l'asthme et des maladies pulmonaires inflammatoires évolue de plus en plus vers une médecine personnalisée : 2023 est marquée par la disponibilité en Belgique de deux nouvelles biothérapies pour les patients souffrant d'asthme sévère et de l'utilisation possible du mépolizumab dans certaines maladies inflammatoires chroniques. Enfin, le remboursement de l'immunothérapie allergénique contre les acariens va permettre d'étendre l'utilisation de cette option thérapeutique dans l'asthme léger à modéré. Tout ceci renforce l'importance d'une caractérisation soigneuse des patients avant traitement.

RADIOTHÉRAPIE

Sofie Heylen, Geneviève Van Ooteghem, Xavier Geets, Eléonore Longton, Dario Di Perri, Ad Vandermeulen

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 240-249

L'introduction récente de l'accélérateur linéaire Ethos® doté d'intelligence artificielle dans notre service nous permet désormais d'offrir aux patients une adaptation continue et en temps réel de leur traitement de radiothérapie, basée sur l'anatomie quotidienne des patients.

En 2023, cette radiothérapie adaptative a été réalisée pour la première fois au monde en inspiration bloquée pour le traitement des lymphomes gastriques. Cette approche permet de réduire les marges d'irradiation tout en préservant les organes adjacents.

Un autre axe d'innovation concerne la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) pour les tumeurs hépatiques accompagnée d'une assistance ventilatoire mécanique, constituant une alternative à la chirurgie pour certains cas sélectionnés. Depuis 2018, l'assistance ventilatoire non invasive, dénommée MANIV, a été adoptée, diminuant les marges d'irradiation et améliorant la qualité du traitement. En octobre 2023, les Cliniques universitaires Saint-Luc sont devenues le premier centre à intégrer la MANIV dans leur pratique clinique courante pour le traitement des tumeurs hépatiques.

La radiothérapie stéréotaxique peut également être proposée pour le cancer localisé de la prostate. Elle représente une alternative plus rapide et plus précise en comparaison à la radiothérapie traditionnelle. Les études montrent des taux de succès comparables avec moins d'effets secondaires, soulignant le potentiel de la SBRT pour le traitement du cancer de la prostate.

Enfin, un nombre croissant de patients sont traités par radiothérapie pour un cancer de la vessie. Ce traitement conservateur est une nouvelle alternative thérapeutique qui peut être proposée dans certaines conditions. Ceci permet d'éviter une cystectomie et d'offrir une meilleure qualité de vie aux patients. L'application de la radiothérapie adaptative tire dans cette indication son bénéfice maximal vu la variation rapide et fréquente du volume de la vessie en cours de traitement.

Toutes ces évolutions en radiothérapie sont en concordance avec la démarche de progrès et d'amélioration des soins de notre service, tant sur le plan oncologique qu'en terme de qualité de vie pour nos patients.

SCIENCES DE LA SANTÉ - UCLouvain/WOLUWÉ

Jean-Luc Balligand, au nom du groupe Systems Biology

Louvain Med 2024; 143 (02-03) : 250-252

L'évolution technologique dans l'analyse « omique » non-biaisée d'échantillons biologiques, combinée à un phénotypage clinique rigoureux permet d'affiner la compréhension de la physiopathologie de maladies complexes. Cette approche holistique utilise des outils bioinformatiques et biostatistiques sophistiqués appliquant les principes de la « Biologie des Systèmes » (Systems Biology). Le projet HYGIÉIA dédié au COVID-19 en est la première illustration au sein du Secteur Santé de l'UCLouvain. La filière, allant du patient à l'analyse multi-omique d'échantillons et au traitement biostatistique des données est maintenant proposée aux chercheurs de toute discipline sous les modalités d'une nouvelle plateforme : Systems Biology Core Facility.

ÉDITORIAL

LES INNOVATIONS 2023 DISTILLÉES PAR LE LOUVAIN MÉDICAL

Le Louvain Médical entame l'année 2024 en beauté, avec un numéro de janvier exceptionnel centré sur la pérennité et les défis des soins de santé. Le mois de février marque l'arrivée de la 9^e édition, dédiée aux innovations de l'année écoulée.

Ce rendez-vous annuel, nourri par le succès des éditions antérieures, offre une plongée dans les dernières avancées et innovations médicales et chirurgicales.

L'édition « **Innovations 2023** » se distingue par sa diversité et son ampleur, avec 17 disciplines représentées à travers 41 articles enrichissants, et la participation de plus de 110 auteurs venant de différents horizons.

Ces derniers ont investi les premières semaines de l'année dans la rédaction d'articles de haute qualité, couvrant des nouveautés thérapeutiques, des progrès diagnostiques, des mises à jour de guidelines, des critères de remboursement révisés, ainsi que des avancées techniques et chirurgicales.

Cette édition illustre l'engagement des nombreux services et professionnels à partager leur expertise, même face aux défis hospitaliers actuels.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à celles et ceux qui ont consacré leur temps, leur passion et leur énergie à la réalisation de ce numéro.

Au titre de fidèles lecteurs et abonnés du Louvain Médical, je ne peux que vous encourager à diffuser cette édition, à la partager, à en faire connaître le contenu.

Plusieurs articles devraient se prêter au débat, à la discussion et soutenir la vocation didactique de notre revue.

Au-delà de cette édition, je vous invite à soumettre vos articles tout au long de l'année 2024, qu'ils portent sur des innovations, de nouvelles pratiques ou soient le fruit de votre expérience quotidienne. Nous avons hâte de découvrir vos contributions.

Enfin, je me réjouis à l'idée de vous retrouver lors des webinaires que nous organiserons cette année, qui promettent d'être aussi enrichissants que prisés.

Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

Cholesfytol[®] NG

NOUVELLE
GÉNÉRATION

L'INNOVATION pour le

CHOLESTÉROL¹

de vos patients

✓ **Formule naturelle INNOVANTE**
amla + olive + levure rouge de riz + noyer

✓ **Bonne tolérance musculaire**



2 le soir

N°1 des ventes OTC²

Prescrit par les médecins
généralistes et spécialistes²


Tilman[®]

Disponible en 56 comprimés & 112 comprimés

¹La feuille de noyer aide à contrôler le métabolisme lipidique (cholestérol et triglycérides). ■ ²IQVIA - 2023 - SO & RX units

INNOVATIONS 2023 EN BANQUE DE SANG

L'informatisation de la banque de sang et du laboratoire d'immunologie érythrocytaire a représenté un défi important puisqu'elle a nécessité la paramétrisation de deux logiciels, équation à double inconnue. Ce projet n'aurait pu aboutir sans une formidable collaboration des équipes informatiques et de la banque de sang.

Véronique Deneys¹, Youssra Khaouch¹, Christine Pirlet¹, Johan Majewski², Sébastien Thibou³, Edith Rubin Winkler⁴, Corentin Stree¹ et l'équipe EPIC des Cliniques universitaires Saint-Luc

MOTS-CLÉS ► Sécurité transfusionnelle, traçabilité, hémovigilance

Implementation of a new software for the blood bank

The computerization of the blood bank and the erythrocyte immunology laboratory represented a major challenge since it required the parameterization of two software packages – an equation with two unknowns. This project would not have been possible without the outstanding collaboration of the IT and blood bank teams.

KEYWORDS

Transfusion safety, traceability, hemovigilance

SOMMAIRE

Implémentation d'un nouveau logiciel pour la banque de sang

AFFILIATIONS

1. Banque de sang, Département des Banques de Matériel Corporel Humain
2. Département Information et Systèmes
3. Beaker, EPIC, Département d'Information Médicale
4. Cheffe du Département des Banques de Matériel Corporel Humain

CORRESPONDANCE

Pre Véronique DENEYS, MD PhD
Cliniques universitaires Saint-Luc
Banque de Sang
Département des Banques de Matériel Corporel Humain
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
veronique.deneys@saintluc.uclouvain.be

IMPLÉMENTATION D'UN NOUVEAU LOGICIEL POUR LA BANQUE DE SANG

Définitions

Composants sanguins (anciennement appelés produits sanguins labiles ou instables, ou dérivés sanguins) : ce terme regroupe tous les composants issus du don de sang total ou d'aphérèse, dont la conservation est limitée dans le temps et selon des conditions de température très strictes. Leur distribution et transfusion aux patients répondent à des exigences en matière de compatibilité de groupes sanguins. Ils regroupent les concentrés érythrocytaires, les concentrés plaquettaires, le plasma frais congelé et les concentrés granulocytaires. Ils sont distribués sous la responsabilité du Directeur de la banque de sang.

Ils se distinguent des médicaments dérivés du plasma (anciennement appelés produits sanguins stables) qui ont une conservation prolongée dans le temps, sont obtenus à partir de pools de centaines de litres de plasma et sont distribués sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

Ils se distinguent aussi des cellules souches hématopoïétiques et des concentrés de lymphocytes ou de monocytes qui sont considérés comme du matériel corporel humain.

Groupes sanguins : ensemble d'antigènes présents à la surface des globules rouges (mais parfois aussi d'autres cellules) susceptibles d'enclencher des réactions d'immunisation.

Actuellement, on a décrit **45 groupes sanguins différents** (dont les plus connus sont le premier, le système ABO, et le quatrième, le système RH) sous le contrôle de **50 gènes différents**, et rassemblant plus de **360 antigènes différents** (1).

Logiciels :

- EPIC : logiciel de gestion intégrée du dossier patient
 - o Beaker : fonctionnalité d'EPIC utilisée pour les analyses de laboratoire
- Cursus 3 : logiciel de gestion de la banque de sang

Introduction : rôles et missions d'une banque de sang hospitalière*

La banque de sang aux Cliniques universitaires Saint-Luc

La banque de sang des Cliniques universitaires Saint-Luc assure la distribution d'environ 20.000 composants

sanguins par an. Pour cela, elle dispose en permanence d'un stock d'environ 650 composants sanguins, tous confondus. Sur les presque 3 millions de patients ayant un dossier médical aux Cliniques universitaires Saint-Luc, la banque de sang dispose d'un historique transfusionnel complet pour 346.000 d'entre eux, dépassant ainsi le million de résultats.

Une fonction hospitalière indispensable pour l'agrément d'un hôpital

La banque de sang hospitalière est une fonction hospitalière au sens de l'article 76bis de la loi sur les hôpitaux, coordonnée le 7 août 1987.

Par banque de sang hospitalière, on entend la fonction de l'hôpital général qui stocke et distribue du sang et des dérivés sanguins destinés exclusivement à être utilisés dans les services de l'hôpital, y compris lors de transfusions sanguines dans un cadre hospitalier, et qui peut effectuer des tests de compatibilité (2).

Pour être agréée, elle doit répondre à différentes normes concernant le stockage et la distribution des composants sanguins.

Les tests de compatibilité du sang et des dérivés sanguins que la banque de sang hospitalière peut effectuer n'ont pas lieu dans la banque de sang hospitalière elle-même, mais dans le cadre des activités de biologie clinique de l'hôpital. A cet effet, les normes fixées pour ces activités de biologie clinique doivent être respectées (3).

En somme, le service de transfusion d'un hôpital joue un double rôle de laboratoire d'analyses biologiques et de banque de sang ; le fonctionnement de cette dernière est proche de celui d'une pharmacie, avec un nombre de produits certes beaucoup plus limités, mais dont les responsabilités sont assorties d'exigences en matière de compatibilité sanguine.

Un rôle incontournable en matière d'hémovigilance et d'identitovigilance

La banque de sang doit enregistrer les incidents indésirables graves qui pourraient affecter la qualité ou la sécurité des composants sanguins. Elle travaille ainsi en étroite collaboration avec le **Département Qualité** de l'hôpital.

La banque de sang hospitalière dispose de procédures permettant, d'une part, d'enregistrer les cas présumés de réaction indésirable grave survenant chez les patients au

* Les textes repris en italique dans ce chapitre sont extraits des textes légaux.

*cours d'une transfusion ou après celle-ci et imputables à la qualité ou à la sécurité du sang ou des dérivés sanguins et, d'autre part, de notifier ces cas dans les meilleurs délais à l'établissement de transfusion sanguine d'approvisionnement ou au centre d'approvisionnement, ainsi qu'au Centre d'hémovigilance mis en place au SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement, direction générale Médicaments, section Vigilance. Le **comité de transfusion** de l'hôpital est associé à l'élaboration de cette procédure (3).*

*La banque de sang hospitalière dispose d'une procédure permettant de **vérifier si chaque unité de sang ou de dérivé du sang a été administrée au patient auquel elle était destinée** ou, à défaut, quelle a été sa destination ultérieure.*

Des obligations de traçabilité tout au long de la chaîne

La banque de sang hospitalière garantit la traçabilité du sang et des composants sanguins.

*Cette traçabilité implique que la banque de sang hospitalière met en place un système permettant d'identifier et d'enregistrer **sans la moindre équivoque** chaque unité de sang ou dérivé de sang que la banque de sang hospitalière de l'établissement de transfusion sanguine d'approvisionnement ou le centre d'approvisionnement reçoit et, par là même, de tracer le cheminement de chaque unité de sang ou dérivé du sang du donneur à sa destination finale et inversement.*

*Dans ce contexte, la destination finale peut consister en une **transfusion**, une **élimination** ou une **restitution** à l'établissement de transfusion sanguine d'approvisionnement ou au centre d'approvisionnement.*

*Pour garantir la traçabilité, la banque de sang hospitalière conserve les informations mentionnées dans l'annexe 2 **pendant au moins 30 ans** et au maximum 40 ans sous une forme électronique.*

La banque de sang hospitalière élabore, en concertation avec le comité de transfusion, une procédure précise, rapide et vérifiable permettant de soustraire à la distribution le sang et les dérivés sanguins que l'on peut relier à une notification.

La nécessité d'informatisation ou comment résoudre une équation à double inconnue

Pour remplir toutes ces missions, il est aisé de comprendre qu'une informatisation robuste de la banque de sang et du laboratoire d'immunologie érythrocytaire est indispensable.

Cette informatisation doit couvrir tant les analyses pré-transfusionnelles réalisées chez les patients que la traçabilité complète de tous les composants sanguins qu'ils soient transfusés ou non.

Jusqu'en décembre 2023, la banque de sang des Cliniques universitaires Saint-Luc gérait la transfusion avec un logiciel arrivant peu à peu en fin de vie (implémentation en

2008). Ce logiciel était peu sécurisé (règles minimales de sélection de poches, pas de blocage incontournable en cas d'incompatibilité d'un composant avec le receveur potentiel, perte de traçabilité des utilisateurs...) et non interfaçable avec EPIC. Ceci nécessitait de réencoder toutes les demandes d'analyses et toutes les prescriptions de composants sanguins.

Il était donc temps d'en changer. La décision a été prise en 2017.

Le logiciel EPIC n'ayant pas développé de module pour gérer la transfusion, il a fallu se tourner vers une solution alternative qui devait être interfaçée avec le logiciel EPIC.

Après plusieurs essais infructueux, en février 2023, le choix s'est finalement porté vers le logiciel Cursus 3 (Guyot-Walser Informatique, GPI France). Ce logiciel, présent dans plus de 300 hôpitaux en France, assure la traçabilité de la fonction « banque de sang » mais ne gère pas les analyses de laboratoire. En effet, en France, la gestion immuno-hématologique et la sélection des composants sanguins adaptée à chaque patient se font en dehors des hôpitaux. Il a fallu donc paramétrer toutes les analyses immuno-hématologiques dans Beaker, partie du logiciel EPIC qui équipe les laboratoires des Cliniques universitaires Saint-Luc.

En outre, l'organisation de la distribution du sang en France étant différente de celle de la Belgique, il a fallu paramétrer toutes les règles de compatibilité et de distribution (assumées en France par l'Établissement Français du Sang, équivalent de nos établissements de transfusion sanguine) en tenant compte des spécificités de certains patients pris en charge aux Cliniques universitaires Saint-Luc (patients greffés, transfusés chroniques, petits prématurés...).

Le service de transfusion a donc été confronté à relever le double défi de résoudre une équation à double inconnue : les résultats des analyses du laboratoire d'immunologie érythrocytaire seront enregistrés dans Beaker, la gestion des composants sanguins quant à elle sera enregistrée dans Cursus 3. Cursus 3 sera interfaçé avec le logiciel du dossier patient informatisé EPIC.

La mise en commun entre le logiciel Cursus 3 et le logiciel EPIC est une **première mondiale**. Ceci a engendré de nombreuses contraintes, a nécessité la mise en place de nombreuses interfaces, et l'acceptation de plusieurs compromis.

Logigrammes de flux – interfaces avec Epic/Beaker

Afin de faire communiquer les deux logiciels (Cursus 3 et EPIC), il était primordial de créer deux flux principaux avec chacun leurs différentes interfaces informatiques.

Flux transfusionnel de composants sanguins (Figure 1)

Ce flux commence par la prescription d'une transfusion de composant sanguin par un médecin pour un patient de l'institution dans le logiciel EPIC. Cette prescription est automatiquement transmise dans le logiciel Cursus 3 afin d'alerter la banque de sang d'une nouvelle commande. Une fiche de travail papier s'imprime et est utilisée par les technologues pour s'assurer de la bonne communication. Cette première information permet à la banque de sang d'assurer une bonne gestion de ses stocks et d'anticiper la commande de composants particuliers à l'établissement de transfusion sanguine.

Dès que le patient est dans les bonnes conditions pour recevoir une transfusion, le médecin transfuseur ou l'infirmière diffuse l'ordre de transfusion dans EPIC. Cette action va automatiquement changer le statut de la commande dans Cursus 3.

Le technologue en charge du poste d'allocation choisit le composant le plus adéquat pour le patient en fonction de différents facteurs (âge, sexe, pathologies, antécédents transfusionnels...). Cette étape cruciale réalisée dans Cursus 3 lie informatiquement un composant particulier à un patient donné.

À la fin de cette étape, un message est transmis par Cursus3 afin d'alerter le personnel infirmier que la poche

est prête et qu'il peut venir la chercher physiquement à la banque de sang avec une étiquette du patient.

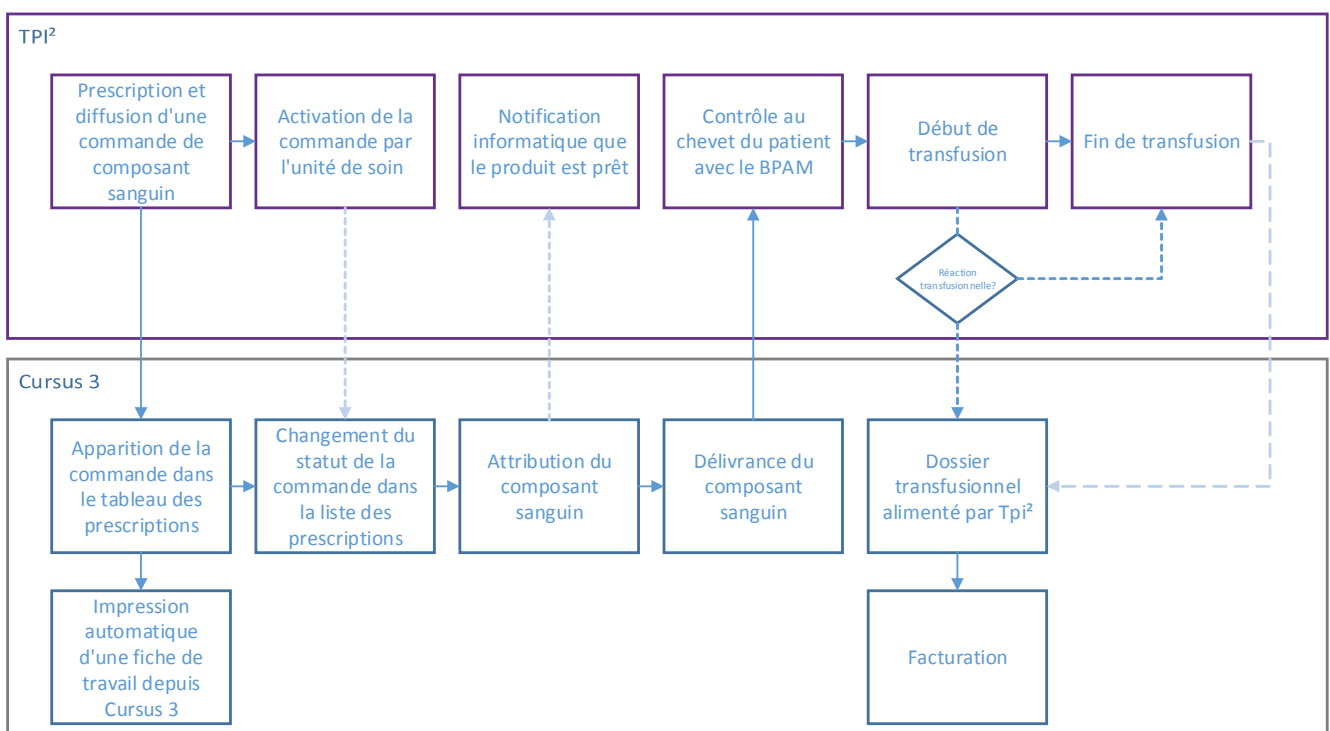
À la banque de sang, le technologue délivre le composant sanguin en scannant dans Cursus 3 le code-barre du code produit et le badge de la personne responsable du transport. Cette étape assure une traçabilité parfaite entre la banque de sang et le service.

Au chevet du patient, l'infirmière ou le médecin transfuseur scanne les informations du composant sanguin (code produit et numéro de don) et le bracelet du patient. Cette étape est capitale : elle permet une dernière vérification et s'assure de la compatibilité informatique (dont la compatibilité ABO) entre la poche scannée et le patient. Cette ultime vérification, réalisée au lit du malade, assure une sécurité maximale et évite de transfuser erronément une poche à un mauvais patient. Si les informations de la poche ne correspondent pas aux informations transmises par Cursus 3, le soignant est bloqué et ne peut commencer la transfusion.

Par contre, si tout est correct, alors il peut poursuivre les étapes et commencer la transfusion. Le moment correspondant au début de transfusion est communiqué à Cursus 3, ce qui va enclencher la facturation du composant sanguin.

Lorsque la transfusion est terminée, l'heure de fin est elle aussi communiquée dans le dossier transfusionnel Cursus 3 du patient, ainsi que la présence éventuelle d'une réaction transfusionnelle.

FIGURE 1. Logigramme de flux pour la transfusion de composants sanguins décrivant les différentes étapes et les logiciels utilisés. Les interfaces sont représentées par des flèches. BPAM : Blood Product Administration Management.



Si toutes les étapes du processus sont respectées, le flux est sécurisé par une traçabilité informatique complète. Cette automatisation permet d'éviter au maximum les coups de téléphone vers la banque de sang et donc de diminuer les interruptions de tâche du technologue responsable de la délivrance.

Le flux décrit ci-dessus est le flux général appliqué au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc. Des procédures particulières existent pour les commandes vers le bloc opératoire ou en cas d'hémorragie avec menace vitale immédiate.

Flux transfusionnel des analyses d'immunologie érythrocytaire (Figure 2)

Pour la fonction laboratoire de la banque de sang, un flux spécifique pour les analyses d'immunohématologie a dû être créé. Les analyses principales réalisées au sein du laboratoire sont :

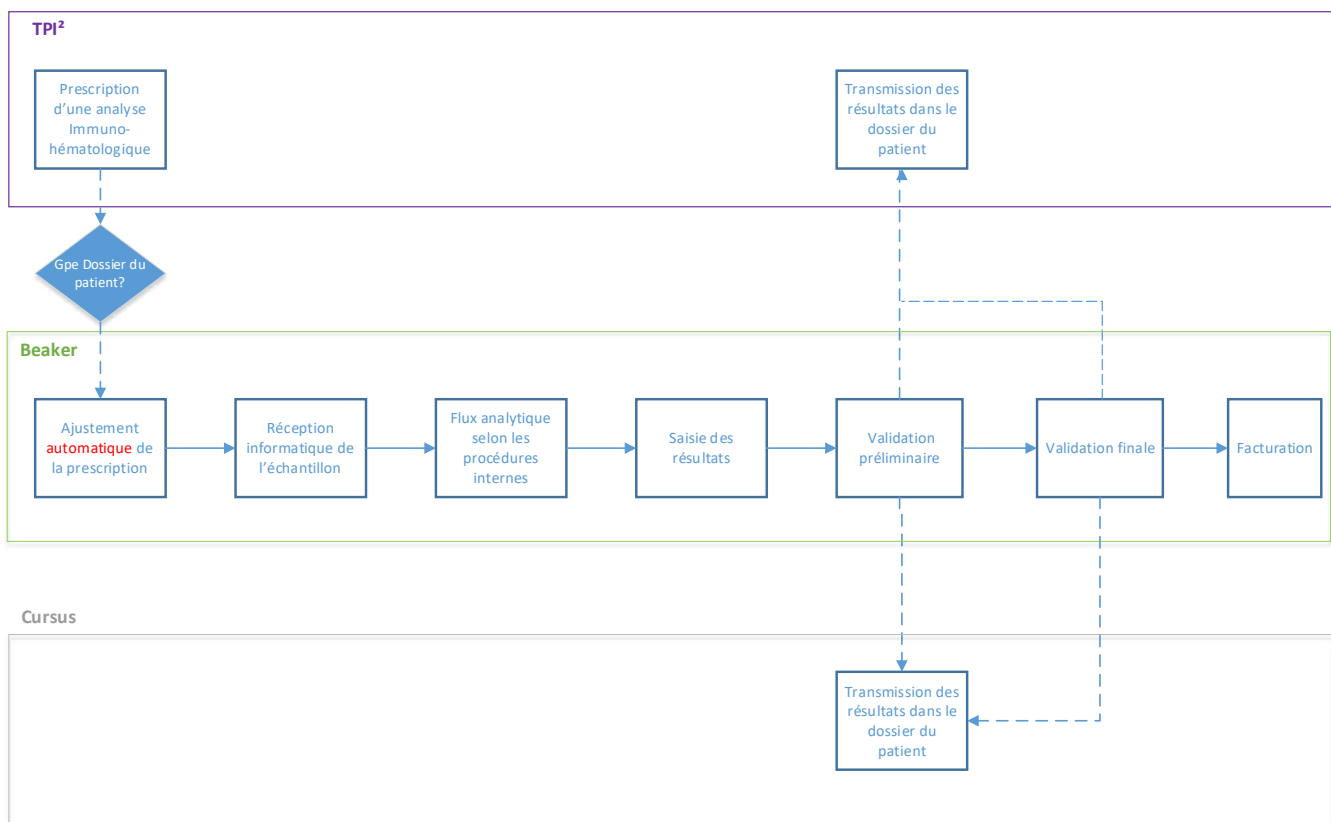
- Détermination de groupe sanguin
- Recherche d'anticorps irréguliers (RAI)
- Panel d'identification d'anticorps anti-érythrocytaires
- Test de compatibilité
- Test de coombs direct

- Elution
- Recherche et titrage d'agglutinines froides
- Test de cryohémolyse
- Titration des anticorps anti-A/Anti-B naturels et/ou immuns

La prescription d'analyses est réalisée dans EPIC par un médecin. Les échantillons prélevés sont envoyés à la banque de sang et réceptionnés informatiquement. En fonction du contenu de la prescription, le technologue réalise les analyses, introduit le résultat dans Beaker et le valide. Cette validation préliminaire envoie le résultat dans le dossier du patient EPIC et dans le dossier transfusionnel Cursus 3. Après une dernière vérification, un biologiste réalise la validation biologique du résultat qui induit la facturation du test.

Concernant la détermination du groupe sanguin, le médecin doit prescrire simplement « groupe sanguin ». En fonction du nombre de déterminations de groupe sanguin connues dans le dossier du patient (aucune, une ou au moins deux), Beaker va déclencher le test approprié (première détermination, deuxième détermination ou contrôle de groupe sanguin). Cette intelligence permet d'éviter les erreurs de prescription, les prélèvements excédentaires et permet d'optimiser au mieux le flux analytique.

FIGURE 2. Logigramme de flux pour le processus des analyses d'immunologie érythrocytaire décrivant les différentes étapes et les logiciels utilisés. Les interfaces sont représentées par des flèches.



Arbres décisionnels et cas particuliers

Principes généraux

Afin de garantir la sécurité transfusionnelle et d'offrir un choix de composant sanguin optimal pour l'ensemble des patients de l'institution, différentes règles automatiques ou manuelles ont été paramétrées dans Cursus 3. Les règles automatiques sont déterminées selon l'âge et le sexe du patient, ainsi que selon la présence éventuelle d'un anticorps anti-érythrocytaire. Les règles manuelles sont ajoutées par l'utilisateur et restent d'application tant qu'elles ne sont pas enlevées manuellement.

Cursus 3 a aussi créé différents profils d'utilisateur paramétrables (administrateur, biologiste, assistant, technologue) qui ont chacun leurs différents droits propres.

Les différentes règles transfusionnelles existent sous deux formes différentes :

- Les protocoles transfusionnels rendent les conditions de délivrance « contraignantes » et induisent un contrôle supplémentaire au moment de la sélection d'une poche pour un patient tant au moment de la réservation qu'au moment de l'allocation. Leur activation est réservée aux assistants et biologistes ;
- Les consignes transfusionnelles donnent des informations complémentaires importantes liées à la délivrance d'un composant sanguin sans restriction lors de l'allocation. Elles peuvent être ajoutées et modifiées par tous les utilisateurs.

Toute règle possède un niveau de sécurité compris entre 1 à 5 ; elle peut être outrepassée par des actions particulières selon le profil de l'utilisateur.

Règles de compatibilité ABO cadencées, y compris si < 2 déterminations

Les règles de compatibilité ABO sont basées sur le fait que tout individu possède dans son sérum/plasma des anticorps (anti-A/anti-B) dirigés contre les antigènes (A et/ou B) qu'il ne possède pas (= anticorps « réguliers »). Comme ces anticorps peuvent activer la cascade du complément, ils sont toujours dangereux provoquant des accidents de haute gravité (choc, collapsus vasculaire compliqué d'insuffisance rénale aiguë et de coagulation intravasculaire disséminée) parfois mortels ! Puisqu'ils sont naturels et réguliers, ce risque est immédiat, dès la première transfusion, et constant. Les incompatibilités immunologiques de type ABO sont parfaitement évitables par le respect des bonnes pratiques transfusionnelles. Elles sont le plus souvent la conséquence d'une erreur d'administration ou d'une suite d'erreurs le long de la chaîne transfusionnelle (erreur d'attribution, mauvaise identification du patient, non-respect des procédures transfusionnelles...). Afin de

prévenir l'erreur ABO, les processus conduisant à l'attribution d'un groupe sanguin et à la délivrance d'une poche à un patient font l'objet de multiples contrôles. Leur transgression n'est pas tolérée. Actuellement, le risque relatif d'erreur ABO est estimé à 0.7 pour 100.000 composants sanguins transfusés (4).

Un des principes fondamentaux est qu'avant toute transfusion de composants sanguins, tout patient doit faire l'objet de deux déterminations des groupes sanguins ABO RH. Cela nécessite deux prélèvements effectués à des moments réellement différents de préférence par deux personnes différentes afin d'éviter toute erreur pré-analytique de prélèvement. Grâce à Beaker, la banque de sang a accès aux informations concernant le prélèvement (date, heure, préleveur) et peut donc s'assurer du respect de cette règle incontournable. En cas de doute sur le respect de ces règles, un nouveau prélèvement sera demandé.

Le logiciel informatique d'une banque de sang joue un rôle central dans la prévention de l'erreur ABO. Au sein du logiciel Cursus 3, des règles de distribution strictes et automatiques ont été mises en place afin d'ajouter un contrôle supplémentaire. Toute allocation d'un composant sanguin ABO incompatible avec le groupe sanguin ABO connu du patient est directement bloquée sans possibilité de contournement. De plus, si le patient n'a pas deux déterminations dans son dossier, Cursus 3 ne tolère qu'une distribution de concentré érythrocytaire de groupe O et du plasma AB. Dès que le groupe sanguin est définitivement connu, les règles ABO classiques seront automatiquement d'application pour les différents composants sanguins.

Respect de la compatibilité RH et KEL pour les femmes < 45 ans, hommes < 20 ans

Chez les femmes de moins de 45 ans et chez les hommes de moins de 20 ans, il est souhaitable de respecter la compatibilité des groupes sanguins RH et KEL pour les concentrés érythrocytaires, afin de limiter le risque d'immunisation et, par voie de conséquence, celui d'accident hémolytique ou de maladie hémolytique néonatale. En effet, théoriquement, toute transfusion est à risque d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle due à une différence antigénique incompatible entre le donneur et le receveur. Ces allo-anticorps n'auront pas tous les mêmes conséquences en termes de gravité ou d'avenir transfusionnel.

Au sein de Cursus 3, des règles d'allocation automatiques permettent de sélectionner uniquement des concentrés érythrocytaires RH KEL compatibles chez les femmes de moins de 45 ans et chez les hommes de moins de 20 ans sauf moyennant l'accord du superviseur médical de la banque de sang.

Protocoles pour un patient immunisé

Les patients qui présentent un auto- ou un allo-anticorps anti-érythrocytaire sont plus à risque de développer des allo-anticorps dirigés contre d'autres spécificités. Il est donc recommandé de respecter le phénotype RH KEL chez ces patients.

De plus, lors de l'identification de ces anticorps, le technologue doit caractériser ces anticorps dans Beaker. Les données vont aussi être transférées dans Cursus 3, ce qui engendre le respect de règles de sélection particulières pour la transfusion de concentrés érythrocytaires.

Par exemple, pour un allo-anticorps chaud, il faut sélectionner un concentré érythrocytaire phéno compatible, qui ne porte pas l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé, avec un test de compatibilité négatif, et ce durant toute la vie du patient.

Ces différentes règles ont pour but d'éviter les hémolyse immunologiques post-transfusionnelles pour les anticorps dangereux en transfusion, mais sont moins contraignantes pour les anticorps non dangereux afin de permettre une allocation plus rapide mais tout aussi sécurisée pour ces patients.

Protocoles pour les greffes de CSH

30 à 40% des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont réalisées en situation ABO incompatible (5). En période post-greffe, en attendant qu'il acquière le groupe sanguin du donneur, le receveur est dans un état de chimérisme mixte. Il n'a donc plus de véritable groupe sanguin et son groupe va devenir « CSH ». Le superviseur/l'assistant va ensuite encoder les protocoles transfusionnels dans Cursus 3 en tenant compte du groupe sanguin ABO RH KEL du donneur et du receveur pour les concentrés érythrocytaires et les plasmas frais congelés.

Quand le receveur aura acquis le groupe du donneur de manière définitive, le superviseur/l'assistant enlèvera manuellement ces protocoles. Il a été décidé de ne pas rendre ces opérations automatiques afin de limiter les risques d'une transfusion incompatible chez ces patients particuliers, notamment en cas de rechute.

De plus, en post-greffe, les concentrés érythrocytaires devront être irradiés (cf. infra).

Protocoles d'irradiation

L'irradiation du sang par rayon gamma est la méthode la plus couramment utilisée en Europe pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte associée à la transfusion (TA-GvHD). La TA-GvHD survient lorsqu'un composant sanguin cellulaire contenant des cellules T provenant d'un donneur immunocompétent est transfusé à un receveur (hôte) immuno-

incompétent. Les cellules transfusées du donneur réagissent contre les tissus du receveur et provoquent des lésions de la peau, du foie, du tractus gastro-intestinal et également la moelle osseuse de l'hôte. Cette attaque entraîne souvent une insuffisance médullaire fatale pour le patient (6).

Les indications d'irradiation varient en fonction des recommandations des pays, mais les indications principales sont les allogreffes de cellules souches, les autogreffes de cellules souches, les nouveau-nés avec un poids inférieur à 1500 grammes, les lymphomes de Hodgkin, les dons intra-familiaux... En fonction du contexte clinique du patient, un protocole d'irradiation sera ajouté afin d'empêcher la transfusion de concentré érythrocytaire non irradié pour ces patients.

Cependant, l'irradiation des concentrés érythrocytaires doit être réalisée dans les 14 jours qui suivent le prélèvement en raison des lésions cellulaires qu'elle entraîne (relargage de potassium par exemple) et la durée de leur stockage doit être réduite à 28 jours. Le Logiciel Cursus 3 permet aussi de vérifier cette règle en empêchant la transfusion de CED trop vieux et adapte la nouvelle date de péremption. Cette vérification permet d'augmenter la sécurité pour les patients et de simplifier la gestion du sang irradié au quotidien pour les technologues de la banque de sang.

Protocoles pour les bébés âgés de moins de 4 mois et utilisation de sang maternel

Le système immunitaire étant encore immature, les bébés de moins de 4 mois sont des receveurs particulièrement vulnérables. En outre, leur espérance de vie étant très longue, toutes les précautions doivent être prises afin d'assurer l'innocuité la plus grande possible de toute transfusion (7), notamment pour les concentrés érythrocytaires. Vu l'immaturité immunologique des nouveau-nés, leur groupe sanguin n'est jamais considéré comme définitif. Ces receveurs sont transfusés avec des concentrés érythrocytaires de groupe sanguin O RhD négatif sauf si la maman possède des anticorps qui nécessitent l'utilisation d'un autre groupe sanguin ou si à la fois la maman et l'enfant sont RhD positif.

Le logiciel Cursus 3 n'autorise donc que la transfusion de CED de groupe O et du plasma de groupe AB grâce à un protocole automatique qui prend en compte l'âge du patient.

Il arrive qu'un allo-anticorps anti-érythrocytaire d'origine maternelle soit présent dans le sang du bébé. Les tests pré-transfusionnels obligatoires avant toute transfusion de CED comme la RAI/test de compatibilité peuvent donc être réalisés sur l'échantillon de la maman. Un type de matrice « sang maternel » a donc été créé dans Beaker afin

de pouvoir réaliser les différentes analyses sur le sang de la maman. Cela permet d'éviter de prélever les nouveau-nés de façon répétée et d'empêcher au maximum les anémies iatrogènes.

Au niveau du logiciel Cursus 3, un lien mère-enfant peut être créé informatiquement afin que les données immuno-hématologiques connues de la maman soient utilisées

pour l'allocation de concentré érythrocytaire pour son bébé. Ce lien amène un niveau de sécurité supplémentaire.

Chronogramme d'implémentation

Pour implémenter ces deux nouveaux logiciels, l'agenda suivant a été suivi (Tableau 1)

TABLEAU 1. Agenda du plan d'implémentation des logiciels Cursus 3 et Beaker, adaptés pour la transfusion des Cliniques universitaires Saint-Luc

Description de la tâche	Responsable : équipes	Date limite
Description des processus de flux	BDS + Cursus 3	Février – mars 2023
Paramétrage de Beaker et de Cursus 3	Beaker, Cursus 3	Mars – Octobre 2023
Validation des logiciels pré-go-live	BDS + EPIC	Octobre – Décembre 2023
Corrections	EPIC / Beaker, Cursus 3	Octobre – Décembre 2023
Formations du personnel de la BdS, du personnel infirmier, des médecins	CuSL	Novembre – Décembre 2023
Validation des tests scripts	EPIC / Beaker, Cursus 3	Décembre 2023
Reprise des données dans Cursus 3	Labo – Cursus 3	Décembre 2023
Golive	COFIL	16 décembre 2023
Validation post-go-live	EPIC / Beaker, Cursus 3	> 16 décembre 2023

Services impactés

Les services suivants ont été impactés à des degrés divers.

Services internes médicaux et paramédicaux

A priori, tous les services de l'hôpital sont impactés par ces changements puisque la banque de sang est une fonction hospitalière qui travaille de manière transversale pour tous les patients d'une institution hospitalière.

Tant les médecins que le personnel infirmier sont concernés.

Et plus particulièrement :

- La banque de sang : apprentissage de deux nouveaux logiciels (EPIC/Beaker et Cursus 3)
- Les superviseurs en transfusion :
 - o validation biologique de tous les résultats,
 - o introduction des règles et protocoles transfusionnels
 - o autorisation via des mots de passe...
- Le service d'anesthésiologie :
 - o nouveau processus de prescription
 - o et de transfusion (cf. annexes : document de formation pour les anesthésistes)

- La néonatalogie et la pédiatrie :
 - o prescription des composants sanguins en poches et non plus en ml (concentrés érythrocytaires) ou en unités (concentrés plaquettaires)
 - o possibilité de prescrire des analyses sur la matrice « sang maternel »
- Le personnel infirmier :
 - o nouveau processus de diffusion de la transfusion
 - o nouveau processus pour l'acte transfusionnel proprement dit (cf. annexes : document de formation pour les infirmiers)
 - o utilisation du BPAM (Blood Product Administration Management)
- La pharmacie : Puisque la banque de sang sert de dépôt pour la pharmacie (Octaplas®, et stock d'urgence de facteurs de coagulation et divers), le processus de transmission des données pour la facturation a dû être revu.

Services internes non médicaux

- Service de l'administration des patients : interfaces créées entre le logiciel Cursus et le logiciel Oazis
 - o Pour la mise à jour des données des patients
 - o Pour la facturation des composants sanguins

Services externes

- Service du Sang de la Croix-Rouge (notre fournisseur de composants sanguins)
 - Transmission des données des composants sanguins livrés par le Service du Sang dans le logiciel Cursus 3
 - Enregistrement des données d'irradiation (convention entre le Service du Sang et la Banque de sang des CuSL)
 - Enregistrement des distributions à d'autres institutions hospitalières (convention entre le Service du Sang et la Banque de sang des CuSL)

Gestion du risque

Expérience

Pour appréhender le risque d'implémenter un nouveau logiciel de banque de sang, nous n'avions que l'expérience antérieure datant de 2008. Certains membres de l'équipe avaient une expérience similaire dans une autre institution hospitalière.

Un dossier de validation pré-golive a été constitué et bien documenté.

Le contrôle des étapes clés de la validation a été programmé dans le post-go-live immédiat.

Communication et formation

Tous les services impactés ont été prévenus et de nombreuses séances de formation adaptées aux différents métiers ont été organisées dans les semaines qui ont précédé le golive.

Des supports didactiques (« tip-sheets ») ont été rédigés et mis à disposition du personnel.

Décision du golive

La décision du golive a été prise en équipe avec des représentants des différents logiciels concernés (Cursus 3 et EPIC), un représentant de la direction médicale, la directrice du Département Médical d'Information et les cadres de la direction de la banque de sang.

Avantages de la nouvelle solution

Sécurité transfusionnelle maximale pour le patient

Les différents logigrammes décisionnels mis en place tant au niveau de Beaker que de Cursus 3 garantissent une sécurité maximale dans la sélection finale du composant sanguin à administrer (le bon produit pour le patient), tant au niveau du type de composant que des règles de compatibilité immunologique. Les cas particuliers liés aux

spécificités de la patientèle prise en charge aux Cliniques universitaires Saint-Luc ont été couverts. Les situations exceptionnelles d'hémorragie avec menace vitale immédiate font l'objet d'une procédure particulière, manuelle, avec régularisation ultérieure (« *Patient first* »).

Traçabilité stricte et hémovigilance assurée

Le système mis en place couvre tout le processus transfusionnel intra-hospitalier, depuis la réception des composants sanguins par la banque de sang, jusqu'à la finalisation des transfusions au chevet du malade. La sécurisation des données est assurée par le **transfert informatique de toutes les données**.

L'**identitovigilance** lors de la mise en route d'une transfusion est sécurisée par le scan du bracelet du patient permettant une dernière vérification à partir des données envoyées par la banque de sang (contrôle du bon produit au bon patient) : en cas de discordance, un signal « stop » est activé pour le personnel soignant.

Les symptômes liés aux réactions transfusionnelles éventuellement développées par le patient sont également transmis informatiquement au logiciel Cursus 3, ce qui permet de documenter les événements d'**hémovigilance**.

Les composants sanguins qui n'ont pas été transfusés font également l'objet d'une traçabilité stricte (péréemption, rejet).

Gestion administrative renforcée

L'envoi d'un message notifiant le début d'une transfusion enclenche automatiquement la **facturation** du composant sanguin, en temps réel.

Le logiciel Cursus 3 fournit un outil indispensable pour la réalisation régulière d'un **inventaire** physique du stock de composants sanguins (réconciliation avec les données informatiques).

Outils statistiques disponibles

Le logiciel Cursus 3 est doté d'outils statistiques robustes tant pour le suivi journalier, que pour la préparation de rapports annuels.

Il fournit une base de données indispensable pour l'implémentation et la surveillance du *Patient Blood Management* (Gestion personnalisée du sang du patient).

Conclusions : une « première mondiale »...

L'informatisation de la banque de sang et du laboratoire d'immunologie érythrocytaire a représenté un défi important puisqu'elle a nécessité la paramétrisation de deux logiciels, équation à double inconnue.

En effet, le logiciel Beaker (EPIC) n'avait pas été développé pour informatiser le laboratoire de transfusion. Ceci a nécessité le développement de règles pour que le bon test soit utilisé dans la bonne situation, en particulier le choix du type de détermination de groupe sanguin et les tests réflexes indispensables en cas de présence d'anticorps.

Quant au logiciel Cursus 3, il n'avait encore jamais été interfacé avec le logiciel EPIC auparavant. En outre, il a été modifié pour répondre aux besoins des banques de sang hospitalières belges.

Tout était donc à construire. Ceci a nécessité la mise en place de nombreuses interfaces et a engendré beaucoup de

contraintes. Des compromis ont dû être choisis. Cependant, l'exigence première a toujours été la **sécurité du patient**. Mais tant le bien-être du personnel utilisateur que les outils de traçabilité ont également guidé les choix réalisés.

Cette expérience pourra servir de guide pour d'autres institutions hospitalières.

Cette réussite n'aurait pas abouti sans une formidable collaboration entre les équipes de la Banque de Sang, de DGW Informatique, du Département d'Information Médicale, du Département Information et Systèmes, des médecins et des infirmiers des Cliniques universitaires Saint-Luc. Que chacun trouve ici tous les remerciements qu'il mérite.

RÉFÉRENCES

1. International Society of Blood Transfusion. Red Cell Blood Group Allele Tables, mises à jour en juillet 2023. <https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt.html>
2. Arrêté Royal du 17 février 2005 rendant certaines dispositions de la loi sur les hôpitaux, coordonnée le 7 août 1987, applicables à la fonction de banque de sang hospitalière.
3. Arrêté Royal du 17 février 2005 fixant les normes auxquelles une banque de sang hospitalière doit répondre pour être agréée.
4. AFMPS. Hémovigilance en Belgique. Rapport annuel 2019. https://www.afmps.be/sites/default/files/Rapport_annuel_hemovigilance_2019_%20final.pdf
5. Malfuson JV, Hicheri Y, Bonin P, Rodet M, Boccaccio C, Pautas C, *et al.* Incompatibilité ABO et greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques à l'ère des conditionnements non myéloablatifs, *Transfus Clin Biol.* 2007; 14 :327-333.
6. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2022. *Radioactive Sources: Applications and Alternative Technologies: French Version.* Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26454>
7. Conseil Supérieur de la Santé. Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux. Avis 8381. Janvier 2010

INNOVATIONS 2023 EN BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

Le service de biologie hématologique est ravi d'annoncer l'introduction d'une nouvelle technique moléculaire au sein de son laboratoire de cytologie hématologique. Cette avancée marque notre engagement envers l'amélioration continue de la prise en charge des patients présentant une suspicion de malaria, renforçant ainsi notre capacité à fournir des résultats précis et rapides pour une meilleure prise en charge clinique.

Madeleine Rousseaux¹, Jean Cyr Yombi², Leïla Belkhir², Julien De Greef², Andrea Penalzoza-Baeza³, Arnaud Nevraumont¹, Martin Vanderdonck¹, Alice Brochier¹, Kamila Lamraoui¹, Pascale Saussoy¹

MOTS-CLÉS ► LAMP, malaria, diagnostic, moléculaire

Innovations 2023 in Hematological Biology

The Hematology department is delighted to announce the introduction of a new molecular technique in its hematology and cytology laboratory. This breakthrough marks our commitment to continuous improvement in the management of patients with suspected malaria, reinforcing our ability to provide accurate and rapid results for better clinical management.

KEYWORDS

LAMP, malaria, diagnosis, molecular

SOMMAIRE

La technique LAMP : une nouvelle approche pour le diagnostic précoce de la malaria aux Cliniques universitaires Saint-Luc

AFFILIATIONS

1. Service de Biologie Hématologique, Cliniques universitaires Saint-Luc UCL, Université Catholique de Louvain Bruxelles, Belgique
2. Service de Médecine interne et maladies infectieuses, Cliniques universitaires Saint-Luc UCL, Université Catholique de Louvain Bruxelles, Belgique
3. Service des Urgences, Cliniques universitaires Saint-Luc UCL, Université Catholique de Louvain Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Phn. Biol Madeleine Rousseaux
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Biologie hématologique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

LA TECHNIQUE LAMP : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA MALARIA AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

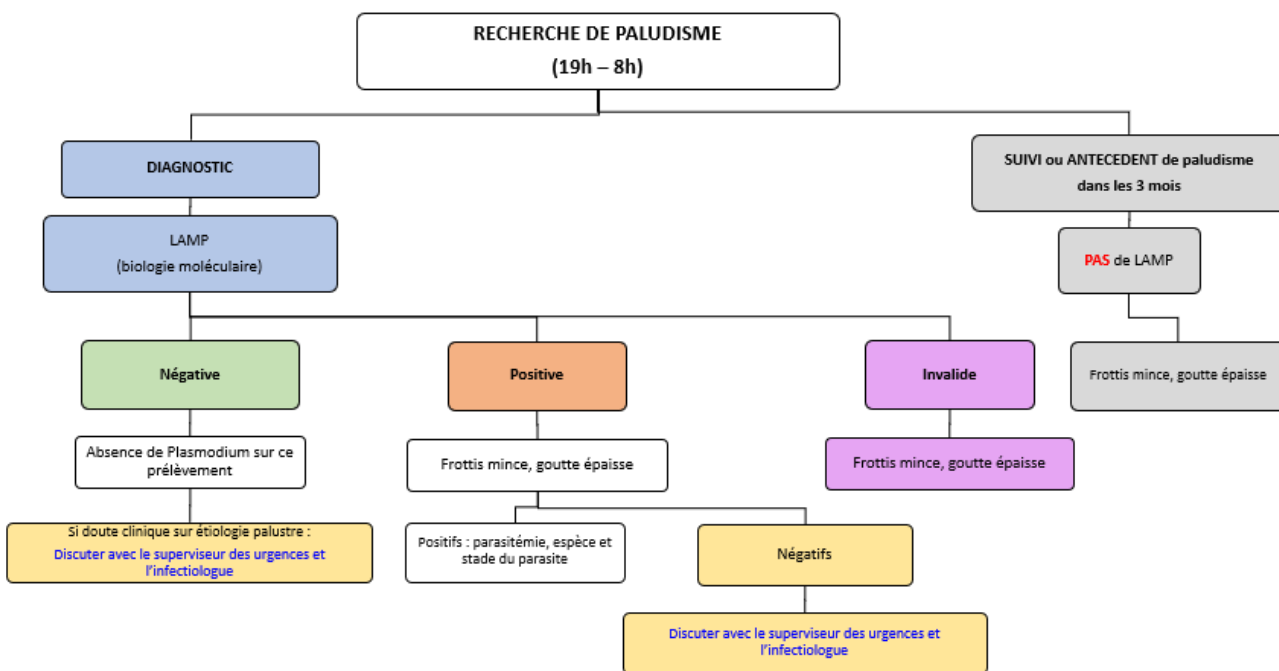
La malaria, également connue sous le nom de paludisme, demeure l'un des défis majeurs en matière de santé mondiale, affectant principalement les régions tropicales et subtropicales. Son diagnostic précoce revêt une importance cruciale pour une prise en charge efficace des patients. Cependant, les méthodes de diagnostic actuelles présentent des limites, mettant en évidence la nécessité de solutions innovantes. En effet, le diagnostic de la malaria a longtemps été entravé par des limitations liées à la sensibilité et à la rapidité des méthodes traditionnelles. La microscopie nécessite une expertise considérable et prend du temps, tandis que les tests rapides antigéniques peuvent présenter des résultats faussement négatifs, notamment dans les cas d'infections à faible parasitémie ou dans les cas d'infections à Plasmodium non-falciparum.

La technique LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) est une technique de biologie moléculaire à réponse rapide qui émerge comme une alternative prometteuse pour le diagnostic de la malaria. Basée sur une amplification isotherme de l'ADN, cette méthode uniquement qualitative permet une détection rapide (moins de 2h) mais spécifique du parasite responsable du paludisme.

La technique LAMP surpasse les méthodes de diagnostic traditionnelles de plusieurs manières. Elle permet de détecter les 5 espèces de Plasmodium, avec une sensibilité à 2 parasites/

µL pour *P. falciparum* versus 10 parasites/µL pour la goutte épaisse. Cette sensibilité accrue doit cependant tenir compte du contexte clinique : attention aux parasitémies faibles chez des gens vivant dans les tropiques et qui se présentent aux urgences. La technique LAMP se distingue par sa simplicité technique, et sa capacité à fonctionner à une température constante, éliminant ainsi la nécessité d'équipements sophistiqués. Cependant, des préoccupations subsistent, telles que la nécessité d'une formation spécifique pour les opérateurs ou la sensibilité aux contaminants environnementaux. Son coût reste élevé mais cela est à mettre en regard des coûts cachés liés à la microscopie (formation, ...) et du risque de devoir répéter la microscopie avant d'exclure le diagnostic de malaria. En cas de négativité de la technique LAMP, la gestion des patients est plus aisée : il n'est plus nécessaire de répéter la recherche de malaria. Néanmoins, la microscopie reste d'application en cas de LAMP positive, afin de déterminer la parasitémie, l'espèce et le stade du parasite. Tout comme les tests de diagnostic rapide, la technique LAMP ne peut pas être utilisée dans les suivis de malaria en raison de la persistance de sa positivité post-traitement.

La technique LAMP a été implémentée aux Cliniques universitaires Saint-Luc le 18 décembre 2023. Cette technique est utilisée en période de garde, en suivant l'algorithme ci-dessous :



En conclusion, la technique LAMP offre une perspective prometteuse pour améliorer le diagnostic de la malaria dans les services d'urgence, surmontant ainsi les limitations des méthodes existantes.

Remerciements

Nous tenons à exprimer nos remerciements au Dr Virginie Chapelle, au Dr Salwa Hamdash, à la Phn. Sarah Peeraer, à la Phn. Marie Pouplard ainsi qu'au Dr Rhita Bennis pour leurs contributions à la validation technique de cette nouvelle analyse. Leur dévouement a été essentiel à la réussite de ce projet.

INNOVATIONS 2023 EN CARDIOLOGIE

Retenons de cette année 2023 des nouvelles recommandations sur l'endocardite infectieuse et de nouvelles avancées dans la compréhension des relations entre dyslipidémies et maladies cardiovasculaires.

*Agnès Pasquet¹, Laurence Bamps², Leila Belkhir², Mélanie Dechamps³, Julien De Greef²,
Véronique Roelants⁴, Jean Cyr Yombi²*

MOTS-CLÉS ► Endocardite, prophylaxie, lipides, cholestérol

Innovations 2023 in Cardiology

The year 2023 was marked by the publication of new recommendations on infective endocarditis and new advances in our understanding of the relationship between dyslipidemias and cardiovascular diseases.

KEYWORDS

Endocarditis, prophylaxis, lipids, cholesterol

SOMMAIRE

Recommandations Européennes pour la prise en charge des endocardites

*Agnès Pasquet, Laurence Bamps, Leila Belkhir, Mélanie Dechamps,
Julien De Greef, Véronique Roelants, Jean Cyr Yombi*

Quoi de neuf pour les lipides ? Survol des meilleures études de 2023

Agnès Pasquet

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Service de cardiologie
2. Service de médecine interne et maladies infectieuses
3. Service des soins intensifs cardiovasculaires
4. Service de médecine nucléaire

CORRESPONDANCE

Dre Agnès Pasquet

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de Cardiologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

agnes.pasquet@saintluc.uclouvain.be

RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES POUR LA PRISE EN CHARGE DES ENDOCARDITES

Agnès Pasquet, Laurence Bamps, Leila Belkhir, Mélanie Dechamps, Julien De Greef, Véronique Roelants, Jean Cyr Yombi

La société Européenne de Cardiologie (ESC) a émis en 2023 de nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'endocardite (1), celle-ci remplacent les recommandations de 2015 (2). Les nouveautés par rapport aux recommandations 2015 sont en gras.

Comme les précédentes, ces recommandations insistent sur la prévention.

Les patents considérées comme à « **haut risque** » d'endocardite infectieuse pour lesquels une prophylaxie antibiotique est recommandée ou devrait être envisagée sont les suivants :

- patients ayant déjà présenté une endocardite infectieuse;
- patients porteurs de prothèses valvulaires implantées chirurgicalement, ou par voie percutanée (cathétérisme) et de tout matériau utilisé pour la réparation des valves cardiaques. **En ce qui concerne les interventions valvulaires mitrales et tricuspides percutanées, les données sur le risque d'endocardite infectieuse sont limitées.** Les patients porteurs de dispositifs de fermeture de communication interauriculaire ou interventriculaire, de dispositifs de fermeture de l'auricule gauche, de greffes vasculaires, de filtres de la veine cave et de shunts ventriculo-atriaux sont considérés comme appartenant à cette catégorie de risque au cours des 6 premiers mois suivant l'implantation;
- les patients atteints de cardiopathies congénitales (à l'exclusion des anomalies valvulaires congénitales isolées) présentant un risque accru sont ceux qui souffrent d'une cardiopathie cyanogène non traitée et ceux dont la chirurgie comprend du matériel prothétique, notamment des conduits valvés ou des shunts systémiques-pulmonaires. Les patients qui subissent une fermeture percutanée de communication interauriculaire ou interventriculaire ou une chirurgie avec du matériel prothétique non lié à une valve ont également un risque accru, principalement au cours des six premiers mois suivant l'opération;
- les patients porteurs d'un dispositif d'assistance ventriculaire.

Les patents considérées comme à « **risque intermédiaire** » d'endocardite infectieuse sont les suivants :

- cardiopathie rhumatismale (RHD);
- valvulopathie dégénérative non rhumatismale;
- anomalies valvulaires congénitales, y compris la bicuspidie aortique;
- dispositifs électroniques implantés au niveau cardiovasculaire (stimulateur cardiaque, défibrillateur implantable...)
- cardiomyopathie hypertrophique.

Chez ces patients, l'antibioprophylaxie n'est pas systématiquement recommandée et peut être envisagée au cas par cas.

De même, les patients porteurs d'une greffe cardiaque peuvent être candidat à une prophylaxie antibiotique (Indication classe IIC, niveau évidence C)

Chez tous les patients, les mesures de prévention sont fortement encouragées :

- Brossage des dents 2 fois par jour, et un suivi dentaire 2X/an pour les patients à haut risque et 1x/an pour les autres patients.
- Une hygiène cutanée stricte, y compris en cas d'affection cutanée
- Désinfection des plaies.
- Traitement antibiotique pour toute infection bactérienne.
- Pas d'automédication avec des antibiotiques.
- Mesures strictes de contrôle de l'infection pour toute intervention à risque.
- Décourager les piercing tatouages.
- Limitation dans la mesure du possible des procédures invasives. Soins d'asepsie stricts pour les soins de voies centrales et périphériques.

Situations et procédures à risque :

Recommandation	Classe	Niveau évidence
Une prophylaxie antibiotique est recommandée lors des extractions dentaires, des interventions de chirurgie buccale et des interventions nécessitant une manipulation de la gencive ou de la région périapicale des dents	I	B
Une antibioprofylaxie systémique peut être envisagée pour les patients à haut risque qui subissent une procédure diagnostique ou thérapeutique invasive des systèmes respiratoire, gastro-intestinal, génito-urinaire, cutané ou musculo-squelettique. (Anciennement classe IIIc)	IIb	C

L'antibioprofylaxie proposée (en Belgique) pour les patients à haut risque en cas de soins dentaire est la suivante :

Situation	Antibiotique	Dose unique : 30-60 min avant soins dentaires	
		Adultes	Enfants
Pas d'allergie à la pénicilline ou ampicilline	Amoxicilline	2g per os	50 mg/kg per os
	Amoxicilline	2g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
	Ceftriaxone ou Cefazoline	1g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
Allergie à la pénicilline ou ampicilline	Azithromycine ou Clarithromycine	500 mg per os	15 mg/kg per os
	Doxycycline	100 mg per os	2.2 mg/kg per os poids <45kg et 100 mg per os >45 kg
	Ceftriaxone ou cefazoline	1g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV

Les céphalosporines ne seront pas utilisées en cas d'histoire d'angioedème, d'anaphylaxie ou de rash urticarien associé avec la pénicilline ou l'ampicilline.

La clindamycine présente dans les recommandations 2015 a été retirée de cette liste vu le risque de colite à *Clostridioides* d'autres alternatives sont proposées dans le tableau.

RÉFÉRENCES

1. Delgado V, Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al.; ESC Sci Document Grp 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis, Eur Heart J. 2023; 44: 3948–4042 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320109.

QUOI DE NEUF POUR LES LIPIDES ? SURVOL DES MEILLEURES ÉTUDES DE 2023 (1)

Agnès Pasquet

De nouvelles études sont venues enrichir notre connaissance des liens entre dyslipidémie et atteintes cardiovasculaires. La base de données de la *Copenhagen Baby Heart Study* (2), comprenant des échantillons de sang de cordon ombilical ainsi que des prélèvements fait à la naissance, 2 mois et

14-6 mois et chez les parents montre que les paramètres lipidiques augmentent progressivement depuis la naissance jusque 14-16 mois. Lorsque les taux de lipoprotéine A, HDL cholestérol et LDL cholestérol étaient supérieurs au percentile 80 à la naissance, ces enfants avaient également

des taux significativement plus élevés à 2 et 14-16 mois. Les taux de lipides sont liés au sexe, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'allaitement et les concentrations retrouvées chez les parents. Ceci pose la question de l'âge du dépistage dans les hypercholestérolémies familiales.

Les taux de cholestérol ne sont pas répartis uniformément dans le monde, connaître les disparités pourraient avoir un intérêt dans la cadre d'adaptation de politique de prévention en fonction des particularités locales. En 2023, Le *Global Diagnostics Network* a publié les résultats des dosages de lipides effectués sur 461 888 753 patients âgés de 20 à 89 ans dans 17 pays sur cinq continents, entre 2018 à 2022. Il existe une grande variabilité selon le pays/la région, le sexe et l'âge. Dans la plupart des pays, le cholestérol total et le LDL-C atteignaient leur maximum à 50-59 ans chez les femmes et à 40-49 ans chez les hommes. Le cholestérol total moyen ajusté en fonction du sexe et de l'âge variaient de 177,1 mg/dL en République de Corée à 208,8 mg/dL en Autriche. Les taux moyens de cholestérol total dépassaient les objectifs de l'OMS au Japon, en Australie, en Macédoine du Nord, en Suisse, en Allemagne et au Royaume-Uni en Slovaquie et en Autriche. Cette étude confirme la présence d'une variabilité des taux de lipides entre les pays, reflétant des différences génétiques, de suivi des lipides et d'habitudes de vie. A signaler toutefois que cette étude ne tient pas compte des traitements instaurés ni du nombre de patients sous traitement (3).

Quoi de neuf pour diminuer les taux de LDL Cholestérol ?

L'étude *CLEAR Outcomes* a randomisé 13 970 sujets présentant une maladie cardiovasculaire ou à risque élevé de maladie cardiovasculaire avec intolérance aux statines ou souhait de ne pas en prendre entre un traitement par acide bémédolique à la dose de 180 mg ou un placebo. Notons toutefois que la prise de statine à faible dose ou autre hypolipémiant était autorisée dans les 2 groupes (4). Sur un suivi moyen de 40 mois le groupe traité par acide bémédolique avait significativement moins d'événements cardiovasculaires (décès, infarctus, accident vasculaire cérébral, revascularisation que le groupe placebo ($P = 0,004$). Après 6 mois de suivi, le groupe acide bémédolique présentait une réduction du taux de LDL-C (-21,7% vs. -0,6) et du taux de hs-CRP (-22,2% vs. +2,4%) par rapport au placebo. Le traitement par l'acide bémédolique n'a pas été associé à une augmentation de l'incidence des myalgies. Cependant des lithiases vésiculaires, la goutte et l'augmentation des enzymes hépatiques ont été observées plus fréquemment qu'avec le placebo.

Les anticorps monoclonaux anti PCSK9 ont démontrés leur grande efficacité chez les patients à haut risque de

maladie cardiovasculaire. Néanmoins leur coût, la nécessité de recourir à une injection sont des obstacles à une large utilisation. Une nouvelle molécule MK-0616 administrée par voie orale et qui se lie au PCSK9 a été testée dans une étude randomisée avec placebo en double aveugle sur 375 patients avec des facteurs de risques cardiovasculaires. Une dose de 6, 12, 18 et 30 mg de MK-0616 administrée quotidiennement pendant 8 semaines était associée à une réduction moyenne de des taux de LDL-C de 41,2%, 55,7%, 59,1% et 60,9%, respectivement. L'incidence des effets secondaires étant la même que pour le placebo (5). Ceci ouvre la voie pour la recherche dans ce type de molécules.

Quoi de neuf pour les triglycérides ?

Le rôle des remnants de cholestérol (VLDL cholestérol) et des triglycérides dans la mortalité cardiovasculaire reste discuté. La *Copenhagen General Population Study*, a analysé 87 192 habitants âgés de 20-69 ans en comparant ceux qui avaient un taux de VLDL cholestérol $\geq 1,0$ mmol/L (≥ 39 mg/dl) à ceux dont le taux était $< 0,5$ mmol/L (< 19 mg/dl) (6). Un taux élevé de VLDL cholestérol est associé avec une majoration du risque cardiovasculaire de 2.2 fois (IC à 95% 1,3-3,5), du risque de cancer 1,0 (0,7-1,3) et de 2,1 (1,4-3,3) pour les autres causes de mortalité. L'analyse par sous-catégories de causes de décès montre une majoration du risque de 4,4 (1,6-11) pour les cardiopathies ischémiques, 8,4 (2,0-34) pour les maladies infectieuses et 9,1 (1,9-43) pour les affections endocrinologiques. Un taux élevé de VLDL cholestérol ≥ 1 mmol/L (39 mg/dL), est présent chez 22% de la population, et des triglycérides ≥ 2 mmol/L (177 mg/dL), se retrouvent chez 28% de la population. Ceci pose la question de savoir si le VLDL cholestérol n'est pas plus athérogène que le LDL cholestérol.

Cette question a été également étudiée, sur un groupe issu de la biobanque du Royaume Uni en testant les triglycérides riches en lipoprotéines (TRL/remnant cholestérol) et le risque de maladie coronarienne par rapport au cholestérol LDL (7). Les TRL sont associées de façon significative et indépendamment par rapport au LDL cholestérol aux risques de maladie coronaire. Le risque de maladie coronaire s'accroît avec le rapport TRL remnant/LDL cholestérol. Ces résultats confirment les TRL/remnant ont une athérogénicité supérieure au LDL cholestérol. Néanmoins, la contribution absolue des 2 lipoprotéines doit encore être clarifiée.

Y a-t-il un moyen de réduire directement la Lp(a) ?

Bien que des molécules injectables pour bloquer la production de la Lp(a) fassent l'objet d'études, l'intérêt se porte sur la muvalapline, un médicament actif par voie orale qui empêche la liaison entre l'apo(a) et l'apo B-100

(8). Des études préliminaires de phase 1 montrent que cette molécule est efficace pour réduire le taux de Lp(a) chez des patients normaux. D'autres études doivent venir confirmer ces résultats chez des patients à moyen ou haut risque cardiovasculaire.

Qu'en est-il de l'inflammation ?

L'administration de colchicine dans les 30 jours qui suivent un infarctus diminue le risque de maladie cardiovasculaire. On peut dès lors se poser la question de l'importance relative de la diminution des lipoprotéines athérogènes et de celle de l'inflammation. La mise en commun de 3 études visant à réduire les triglycérides (*STRENGTH*, *REDUCE-IT*, et *PROMINENT*), regroupant 31 245 patients traités par

statines a été réanalysée selon les quartiles croissant d'augmentation de la protéine C-réactive (hs-CRP) et du LDL-cholestérol en tant que prédicteurs d'événement cardiovasculaire (décès, infarctus, accident vasculaires cérébral, revascularisation...) (9). Les quartiles les plus élevés par rapport aux quartiles les plus bas de la hs-CRP étaient significativement liés aux décès cardiovasculaires toutes causes confondues alors que le LDL-cholestérol ne l'était pas.

Ces données confirment la valeur prédictive d'une mesure de base de la hs-CRP chez les patients à haut risque, traités par statines et souffrant d'hypertriglycéridémie, ainsi qu'un rôle potentiel pour les traitements ciblant à la fois l'athérosclérose et l'inflammation. Ceci nous amène directement à une des questions non résolues qui est la prédiction de la récurrence des accidents cardiovasculaires.

RÉFÉRENCES

1. Tokgozoglu L, Orringer C, Catapano AL The year in cardiovascular medicine 2023: the top 10 papers in dyslipidaemias *Eur Heart J.* 2023; 00: 1–3, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad837>
2. Nielsen ST, Lytsen RM, Strandkjær N, Rasmussen IJ, Sillesen AS, Vøgg ROB, *et al.* Significance of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins during the first 14–16 months of life. *Eur Heart J.* 2023; 44:4408–18. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2492>
3. Martin SS, Niles JK, Kaufman HW, Awan Z, Elgaddar O, Choi R, *et al.* Lipid distributions in the Global Diagnostics Network across five continents. *Eur Heart J.* 2023; 44:2305–18. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad371>
4. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, *et al.* Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med.* 2023; 388: 1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
5. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, *et al.* Phase 2b randomized trial of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81: 1553–64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>
6. Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2023; 44:1432–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac822>
7. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Rawshani A, Borén J, *et al.* Triglyceride-rich lipoprotein remnants, low-density lipoproteins, and risk of coronary heart disease: a UK Biobank study. *Eur Heart J.* 2023; 44:4186–95. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad337>
8. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, *et al.* Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023; **330**:1042–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>
9. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet.* 2023;401: 1293–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5)

INNOVATIONS 2023 EN CARDIOLOGIE

Ce n'est pas parce que le congrès annuel de la société européenne de cardiologie n'a pas édité de nouvelles recommandations en rythmologie (il le faisait depuis 2019!) que cette année 2023 ne restera pas une année exceptionnelle sur le plan de l'évolution de la rythmologie, que ce soit en ablation ou dans le traitement de la bradycardie et de l'insuffisance cardiaque. Les sujets qui auraient pu être traités dans cette revue sont extrêmement nombreux mais on a décidé de focaliser cet article sur les 3 innovations les plus importantes.

La première concerne la possibilité d'implanter des stimulateurs sans sonde, que l'on nomme également *leadless pacemaker*. Les premières capsules ont été implantées il y a 10 ans mais l'évolution actuelle tend vers la sophistication des systèmes avec la possibilité maintenant de resynchroniser les oreillettes et les ventricules. Toujours du côté de la stimulation, les progrès s'attèlent à rendre le pacing le plus physiologique possible et en particulier lors de la stimulation des ventricules. Stimuler en collant au plus près de la physiologie normale cardiaque découle des risques de dysfonction ventriculaire observés chez des patients dont la stimulation à l'apex du ventricule droit est quasi permanente. C'est ainsi qu'est arrivé la stimulation de la branche gauche du faisceau de His. Technique particulièrement astucieuse, dont la légitimité manque actuellement de données solides mais qui est extrêmement prometteuse.

Le dernier point qui sera abordé est le développement d'une énergie alternative à la radiofréquence ou à la cryothérapie pour isoler les veines pulmonaires. On dispose depuis peu d'une nouvelle technique qui est l'électroporation. La technique est non thermique, utilise des chocs électriques pour parvenir à déconnecter en un temps record les veines pulmonaires. La première étude randomisée vient de paraître, et confirme que cette énergie ouvre de nouvelles perspectives en termes de sécurité. Cela semble être prometteur, en attendant comme toujours d'avoir un élargissement des indications rythmologiques.

*Christophe Scavée, Varnavas Varnavas,
Sébastien Marchandise*

Rhythmology news in 2023

The annual congress of the European Society of Cardiology has traditionally published new recommendations on cardiac pacing and arrhythmias since 2019, but it was not the case in 2023. New guidelines are considered as a beacon of light for many. However, the absence of new guidelines does not mean that this year has not seen any new developments in the field of electrophysiology and pacemakers. Many topics could have been addressed in this review, but we have decided to focus this article on three of the most important ongoing innovations.

The first is a success story: the possibility of implanting leadless pacemakers. The first capsules have been implanted 10 years ago, but the current trend is towards more sophisticated systems, targeting the atrio-ventricular synchronous pacing, in other words, providing a more physiological stimulation. Pacing as close as possible to normal cardiac physiology is essential to avoid the risks of ventricular dysfunction observed in some patients, especially if the pacing is delivered to the apex of the right ventricle. This is how the pacing of the left branch of the His bundle was developed. This is a particularly ingenious technique, whose feasibility still lacks solid data, but which is extremely promising and constitutes the second point of the review.

The final point refers to the development of an alternative energy source to radiofrequency or cryotherapy for treating atrial fibrillation, known as electroporation. This non-thermal technique applies bipolar electric shocks and disconnects rapidly the pulmonary veins. The results of the first randomized study have just been published, opening up new perspectives in terms of efficacy.

KEYWORDS

Arrhythmias, rhythmology, leadless pacemaker, left bundle branch pacing, atrial fibrillation, electroporation.

SOMMAIRE

2024, la stimulation deviendra-t-elle 100% sans sonde ?

La stimulation de la branche gauche, nouvelle alternative à la CRT

L'électroporation, technique révolutionnaire de l'ablation

AFFILIATIONS

Service de cardiologie, Unité de rythmologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr Christophe Scavée
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Christophe.scavee@uclouvain.be
Tel: 02.764.2888

MOTS-CLÉS ► Arythmies, rythmologie, leadless pacemaker, stimulation de la branche gauche, fibrillation atriale, électroporation

2024, LA STIMULATION DEVIENDRA-T-ELLE 100% SANS SONDE ?

Les premières implantations de pacemakers ont été réalisées il y a des décennies. L'évolution de la technologie utilisée pour corriger les bradycardies est passée par des étapes majeures rappelées dans l'encadré ci-contre.

Principales innovations dans le domaine des pacemakers

- 1958 premier pacemaker implanté.
- Années soixante... premiers pacemakers double chambres.
- Années 70'... première batterie iode-lithium et premiers concepts de « totally self-contained intracardiac pacemaker » (1^{er} leadless chez l'animal).
- Années 80'... développement de la télémetrie, concept de « stimulation physiologique ».
- Années 2000'... début de l'ère de la resynchronisation cardiaque ou CRT.
- 2012-2016 : premier pacemaker sans sonde (leadless) implanté chez l'homme (NANOSTIM™, de la firme Abbott™).
- 2013 : pacemaker leadless de Medtronic™ implanté chez l'homme (MICRA™) - Reynolds et al., 2015.
- Années 2020' : leadless AV, stimulation physiologique et alternatives à la CRT.

Parmi ces évolutions, le développement du leadless (pacemaker sans sonde) est un processus quasi naturel qui marque un véritable tournant et dont les avantages sont indéniables. L'idée d'une implantation d'un pacemaker sans sonde remonte bien avant les premières études des années 2000. En effet dès les années 1970, un dénommé J. William Spickler avait de façon très ingénieuse mis au point une capsule implantable dans le ventricule capable de stimuler un cœur (étude sur des chiens, à 12 semaines) sans être reliée à aucun fil métallique ni à un boîtier sous-cutané (1). Un précurseur en avance sur son temps mais tombé dans l'oubli pendant 3 décennies avant que ne soit ressorti des cartons cette idée géniale. Il faudra attendre les années 2000 pour voir la finalisation du projet industriel leadless. La plupart des médecins connaît le nom de MICRA™, le 1^{er} pacemaker VVI leadless de Medtronic™. Cette petite capsule est actuellement la seule à être implantée de façon courante, bien que la firme concurrente Abbott™ fut la première firme à implanter le NANOSTIM™ en 2012. Mais la firme revient dans la compétition avec son nouvel appareil (AVEIR-VVI/DR™), point discuté plus loin (2).

Le MICRA™ est un appareil dont le projet de développement date de 2006, et la première implantation remonte à 2013. Cela fait déjà 10 ans d'expérience clinique. On a du recul clinique avec plus de 150.000 implantations réali-

sées dans le monde à l'heure actuelle (3). Si on regarde les données à la fois d'efficacité et de sécurité, on est satisfait des progrès effectués qui correspondent à ce qui avait été annoncé à l'époque. Les succès d'implantation sont proches de 100% (fixation par des petites ancres), les paramètres électriques sont globalement excellents, et sur le versant de la sécurité, on observe des taux de complications peropératoires aux alentours de 3.5%.

Le MICRA-VVI™, en quelques chiffres*

- Capsule de la firme Medtronic™.
- 93% plus petit qu'un pacemaker traditionnel.
- Occupe moins de 1% du volume du ventricule droit.
- Approuvé pour les examens IRM de 1.5, 3 T.
- 99.2% de succès d'implantation.
- Réduction de 51% des taux de complications par rapport au pacemaker conventionnel.
- Pas de rejet observé.
- Quasi pas d'infection.

*Source : medtronic.com.

La complication la plus grave avec cet appareil est la perforation cardiaque, en particulier si l'implant qui est très rigide est fixé à l'apex du ventricule droit. C'est une complication qu'on arrive à minimiser en visant de préférence quand cela est techniquement possible le septum interventriculaire comme site d'implantation. L'expérience joue donc, mais cela reste potentiellement dangereux. Une fois l'appareil implanté, il ne se passe quasi jamais rien. Exceptionnellement on a observé des déplacements de l'appareil (0.1%), ou une infection (0.2%) (4).

La volonté de développer du « tout leadless » a du sens. Elle se nourrit d'un constat affligeant pour le pace traditionnel. En effet, les systèmes (pacemakers, défibrillateurs) disposant des sondes intracardiaques peuvent entraîner chez le patient des complications sérieuses comme des déplacements de sonde, des perforations cardiaques, des infections. C'est une réalité rude et froide, qui a été démontrée depuis des années. Le risque infectieux peut être réduit, mais jamais totalement contrôlé. Ceci représente réellement le tendon d'Achille des pacemakers et défibrillateurs intracardiaques. En 2022, un important registre d'extraction (ESC-EHRA ELECTRa) (5) réalisé dans plus de 70 centres de cardiologie (3.555 patients adressés pour extraction) l'a reconfirmé. On a globale-

ment une mortalité qui est multipliée par 5 si la cause de l'extraction est une infection du boîtier mais si cette infection est systémique avec atteinte des sondes, la mortalité est multipliée par 9. C'est un vrai problème. Grosso-modo, si un patient infecte son boîtier et ses sondes, qu'il a une endocardite, ou des foyers ailleurs, il a une certaine probabilité de mourir. Une partie de la solution est évidemment d'éviter d'implanter des sondes par abord veineux dans le cœur, ce qu'offre le leadless. Les indications sont principalement réservées à des patients dont la situation clinique est "grave": lorsqu'il n'y a pas/plus d'accès veineux, si un appareil implanté a présenté ou présente une infection même active, si le patient est en insuffisance rénale terminale ou en dialyse, enfin s'il est à haut risque ou présente de fortes comorbidités. Ces situations rendent parfois très difficile l'implantation d'un stimulateur conventionnel. Le leadless est donc une solution de contournement, mais qui a un prix: il est 2 fois plus cher (>7000 Euros), mais la longévité actuelle est quasi équivalente. Les modèles animaux indiquent que l'on peut placer au maximum 2 à 3 capsules dans le ventricule droit sans atteinte à sa fonction. Toutefois, les capsules ne peuvent se toucher au risque de créer des artéfacts qui interfèrent avec le fonctionnement de l'appareil. L'enjeu reste de taille donc.

Principe de l'accéléromètre dans le MICRA-AV™

Objectif : détecter le remplissage ventriculaire pour rendre la stimulation ventriculaire la plus physiologique possible.

Le remplissage ventriculaire se fait en deux étapes, la première étant le remplissage passif, conséquence de la diastole, et ensuite par la systole atriale (correspondant à l'onde « a » en échocardiographie). Traquer cette onde « a » par l'accéléromètre (dénommée A4) permet de détecter l'onde P sur l'ECG et donc de resynchroniser la stimulation ventriculaire afin de la rendre le plus physiologique possible.

Quel est le futur de 2024? Le développement d'appareils doubles chambres, tels des « DDD ». La resynchronisation A-V existe déjà avec le MICRA-AV™ de Medtronic. Cet appareil est indiqué chez les patients en bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, et complet. Il s'agit d'un mode simulant le VDD (pas de stimulation atriale possible, seule la détection est permise) mais en utilisant une seule capsule implantée dans le ventricule. En termes d'implantation, il s'agit donc de la même procédure que pour celle du Micra-VVI™. La longévité de la batterie semble similaire au VVI. Comment fonctionne-t-il puisqu'il ne peut détecter le signal électrique atrial? L'appareil utilise de façon ingénieuse l'accéléromètre du boîtier pour permettre la détection de l'activité atriale (contraction atriale - remplissage ventriculaire actif, produisant un signal acoustique appelé « A4 »). La détec-

tion atriale est donc mécanique et non réellement électrique comme on le verrait dans un pacemaker double chambre. Les indications sont donc différentes du MICRA-VR, puisqu'ici 100% des patients implantés sont en sinusal et ont un bloc auriculo-ventriculaire de haut grade ou complet. Dans les études de faisabilité MARVEL 1 de 2018, puis MARVEL 2, la synchronisation A-V (bonne détection de l'oreillette et resynchronisation de la stimulation ventriculaire) était assurée respectivement dans 87% et 89.2%, pas mal mais loin des 100% (6). Les auteurs confirmaient toutefois que cette resynchro améliorerait le débit cardiaque, ce qui était un but recherché. En pratique, chez certains patients cela ne marche pas aussi bien, surtout s'ils sont bradycardes, ou trop tachycardes. Des difficultés de resynchronisation sont également observés en cas d'extrasystoles, particulièrement ventriculaires.

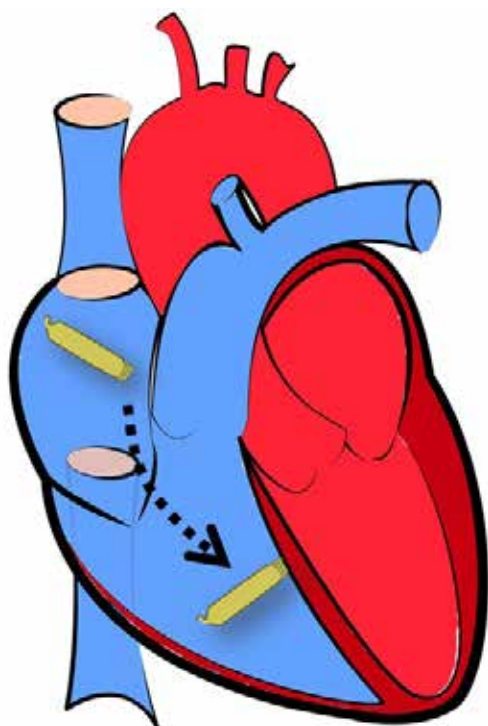
Face à une désynchronisation, on devrait s'attendre à un « syndrome du pacemaker » comme on le constate chez les patients en sinusal stimulés uniquement par un pace VVI. Ce syndrome est la conséquence de la contraction de l'oreillette sur valve fermée. Ce fameux syndrome redouté provoque un reflux de sang e.a. vers les jugulaires et une baisse du débit du cœur surtout à l'effort. Généralement le patient le ressent fortement. Mais heureusement, ce n'est quasi pas observé avec le MICRA-AV™. On a donc des risques de désynchronisation AV mai sans trop ni de gênes, ni de conséquences hémodynamiques, c'est donc acceptable comme solution technologique.

Peut-on toutefois prédire les patients qui ne présenteront pas de bonne détection de l'oreillette? La formule suivante : un taux bas de sensing atrial prédira une mauvaise synchronisation. On peut le prédire grâce à deux paramètres : d'abord par le ratio E/A au niveau mitral (simplement mesuré par l'échographie), et la variabilité

sinusale. Ces deux facteurs sont prédictifs de mauvaise synchronisation. Une faible variabilité sinusale, et un ratio E/A<1 ne sont pas des contre-indications mais seront plutôt à éviter.

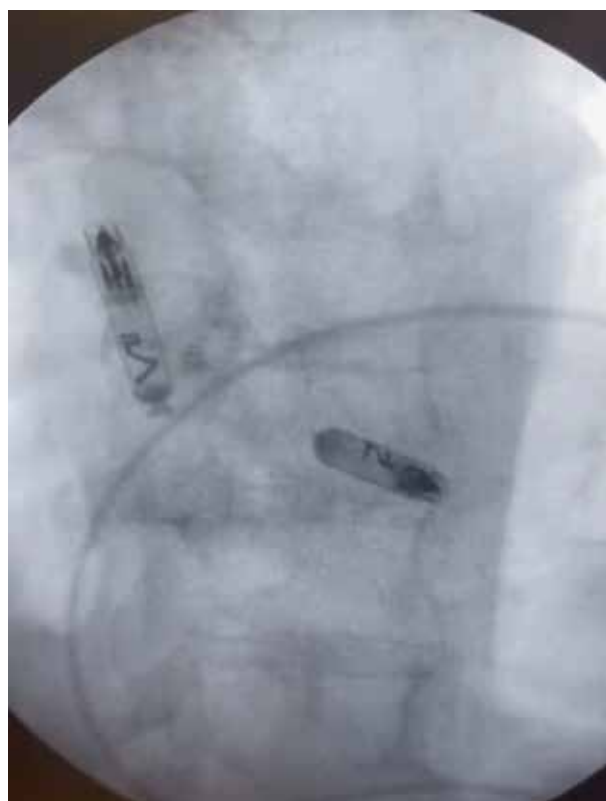
Le premier « vrai » leadless-AV (2 capsules) sera probablement l'AVEIR-DR™ de la firme Abbott. Leur entrée dans le monde du leadless a été fracassante. La firme qui s'appelait précédemment St-Jude livra en 2012 leur appareil (NANOSTIM™) qui historiquement fut le premier stimulateur à être proposé pour une application humaine. Sa longévité était extraordinaire jusqu'à 15 ans. Toutefois, après un peu plus de 1400 implants, la commercialisation de l'appareil avait été interrompue prématurément suite aux risques élevés de tamponnades rapportés lors des implantations, et des problèmes de batterie (7). Avec l'AVEIR-DR™, Abbott offre pour la première fois un vrai double chambre DDDR (voir figures 1, 2).

FIGURE 1. Représentation schématique du pacemaker leadless AVEIR-DR™



Deux capsules (la capsule atriale étant plus petite) sont implantées (oreillette et ventricule droits) et communiquent entre-elles (flèche en pointillé) grâce à une nouvelle technique baptisée i2i™ (impulsions de haute fréquence). Figure originale construite en partie avec Pixabay.

FIGURE 2. Image radiologique de l'AVEIR DDD après implantation chez un patient. On distingue clairement les deux mini-boîtiers implantés (oreillette + ventricule droit)



La technique est donc différente, plus technique car elle nécessite l'implantation de 2 capsules : une capsule dans le ventricule (2.4 grammes, longueur 38 mm) et une dans l'oreillette (2.1 grammes, longueur 32.2 mm). La resynchronisation AV est assurée par un nouveau mode de communication électrique (i2i™) entre les 2 systèmes (voir Figure 1). Les premières données publiées en 2023 démontrent des taux de synchronisation AV excellents, proches de 95%, en particulier si la capsule atriale est implantée à l'ostium de l'auricule droit (8). Ce site améliore considérablement les taux de communications avec le ventricule droit et réduit les risques de délogement. Dans l'étude publiée en 2023, l'implantation était un succès dans plus de 98%, avec une durée moyenne de procédure de 86,3±36,5 minutes et un temps de fluoroscopie de 18,3±10,7 minutes. Une tamponnade a été observée rarement, chez 0,7% des patients, ce qui est comparable aux études sur les stimulateurs cardiaques conventionnels (9).

En conclusion

Les pacemakers « leadless » imaginés il y a quelques décennies font maintenant partie du quotidien. Toutefois la technologie progresse, et on peut dans un avenir très proche proposer de vrais doubles chambres. Les avantages de ces systèmes sont indéniables : facilité d'implantation, quasi aucun risque de déplacement de l'appareil, pas d'infection, et surtout absence de nécessité d'utiliser des sondes de stimulations. Le système « tout en un » comme fabriqué aujourd'hui doit peut-être encore murir et probablement subir quelques améliorations techniques pour devenir un système utilisable au quotidien. Il sera indispensable de le confronter dans des études randomisées à la technologie conventionnelle endoveineuse, chose dont on ne dispose pas actuellement.

RÉFÉRENCES

1. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J. Electrocardiology*, 3 (3-4); 325-331.
2. Annonce commerciale résumant le produit. Lien : <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/cardiac-rhythm-management/pacemakers/aveir-dr-dual-chamber-leadless-pacemaker-system.html>
3. Données de Stéphane Combes, clinique Pasteur, Toulouse.
4. El-Chami MF *et al.* Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Heart Rhythm*. 2018 Dec;15(12):1800-1807.
5. Diemberger I. *et al.* Transvenous Lead Extraction in Patients with Cardiac Implantable Device: The Impact of Systemic and Local Infection on Clinical Outcomes—An ESC-EHRA ELECTRa (European Lead Extraction Controlled) Registry Substudy. *Biology* 2022, 11, 615.
6. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, *et al.* Atrio-ventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Jan;6(1):94-106.
7. Sperzel J, Hamm C, Hain A. Nanostim-leadless pacemaker. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2018 Dec;29(4):327-333
8. Knops, Reinoud E., *et al.* "A Dual-Chamber Leadless Pacemaker." *New England Journal of Medicine* (2023). DOI: 10.1056/NEJMoa2300080
9. Vamos M, Erath JW, Benz AP, *et al.* Incidence of cardiac perforation with conventional and with leadless pacemaker systems: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:336-346.

LA STIMULATION DE LA BRANCHE GAUCHE, NOUVELLE ALTERNATIVE À LA CRT

Corriger la dysfonction ventriculaire gauche, en particulier associée à de l'asynchronisme reste en rythmologie un grand sujet d'actualité. Le bloc de branche gauche (BBG) spontané (prévalence de 0.2-1% dans la population générale) est observé dans 30% des cas de cardiopathie dilatée, mais peut être induit par la stimulation apicale du ventricule droit (VD). Un BBG « naturel » ou électriquement induit par la stimulation produit un asynchronisme dans la contraction ventriculaire (paroi latérale du VG désynchronisée du reste de la contraction des ventricules). Ceci peut expliquer des altérations de fonction, mais aussi causer une forme particulière de cardiomyopathie, en particulier si la stimulation apicale du VD est fréquente. Une telle situation délétère se rencontrerait selon une analyse très récente dans 12% des cas de stimulations du VD (1). À l'inverse, une stimulation cardiaque dite plus physiologique, proche de la dépolarisation normale des ventricules (QRS fins) permettrait d'éviter l'apparition ou l'aggravation d'une dysfonction ventriculaire gauche. Un des points d'attention lors de la stimulation artificielle est donc de conserver un mode d'entraînement qui vise à favoriser une dynamique contractile ventriculaire synchrone. Il existe plusieurs techniques qui permettent d'y parvenir. Une des façons de faire est d'opter pour le placement de la sonde à proximité du système de conduction septal (typiquement

à l'entrée ou au milieu du septum) ou des sites proches du VG. Sans aller du côté gauche du ventricule, les études ont montré que des sites de stimulation septale sont associés à une amélioration de la contractilité, à une durée plus courte des QRS, dont l'axe est par ailleurs normalisé. Une autre est la resynchronisation cardiaque (aussi nommée CRT pour *Cardiac Resynchronization Therapy*). Cette technique bien rodée nécessite d'ajouter à la stimulation ventriculaire droite une sonde qui permettra d'activer par l'intermédiaire du sinus coronaire la paroi (latérale) épicaudique du ventricule gauche. La stimulation triple chambre, historiquement la première à être développée s'accompagne aujourd'hui d'une expérience scientifique solide qui repose sur de nombreuses études randomisées. Les qualités d'une bonne CRT se démontrent par des bénéfices cliniques majeurs en termes d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de ralentissement de la progression de la dysfonction du ventricule gauche (parfois avec normalisation de la fraction d'éjection), amélioration de la classe NYHA, de la qualité de vie, de la VO₂max, et de décès. Toutefois, tous les patients ne sont pas répondeurs, et techniquement il n'est pas toujours possible de placer une sonde correctement dans le sinus coronaire. La sonde peut se déloger, ou stimuler le nerf phrénique et causer des contractions involontaires et désagréables du diaphragme.

Recommandations de 2023 pour la CRT et la SBG*

1. La CRT est indiquée chez des patients souffrant d'une IC, d'une FEVG $\leq 35\%$, avec un BBG, une durée de QRS ≥ 150 ms, une classe NYHA II-IV persistant sous traitement médical optimal (Classe IA). Cette indication est classe IIa si l'ECG n'est pas un BBG.
2. La CRT peut être indiquée chez des patients de sexe féminin, et BBG (120-149ms), avec les mêmes autres critères de FEVG, NYHA que le 1.
3. La SBG doit être proposée si une CRT n'est pas possible.
4. Une CRT ou la SBG est à discuter chez des sujets avec IC, dont la FEVG est entre 36 et 50%, avec un BBG (durée ≥ 150 ms) et qui vont bénéficier d'une stimulation ventriculaire fréquente (Classe IIb).
5. Pas d'indication de pacing physiologique en présence d'une FEVG normale, et une faible nécessité de recourir à la stimulation ventriculaire.

*Guidelines les plus récents, Heart Rhythm, Vol 20, No 9, Sept. 2023.

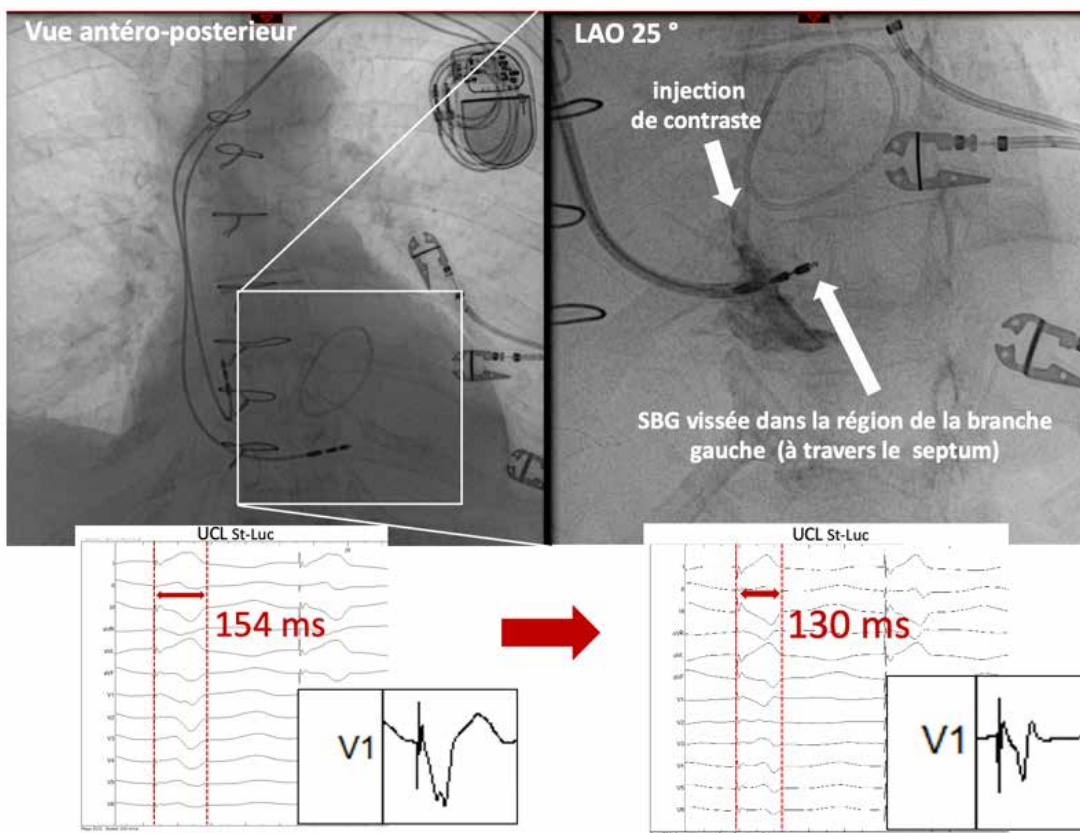
SBG : stimulation de la branche gauche ; IC : insuffisance cardiaque ; CRT : cardiac resynchronization therapy.

Depuis peu, des modes de stimulation alternatifs permettent d'obtenir des résultats encourageants similaires à la CRT.

Ces techniques se basent sur la stimulation directe du faisceau de His, ou de la branche gauche (SBG). Par ailleurs, la technique d'implantation lors de la SBG est très similaire à celle d'une implantation d'un pacemaker classique. Les boîtiers sont similaires. Pour permettre à l'opérateur de fixer la sonde dans le septum, il utilise une longue gaine préformée. Cette gaine spéciale possède une double courbe, amenant la sonde de stimulation sur le côté

septal du ventricule droit, et lui permettant ensuite d'être bien perpendiculaire au septum afin d'y être vissée. La manœuvre est surveillée grâce à l'ECG. Lors du passage à gauche, différents critères qu'il n'est pas utile de détailler ici permettent de savoir si la capture du QRS est spécifique de la branche gauche ou plutôt non sélective et septale (voir figure 3). Cette technique innovante doit encore faire ses preuves. Malheureusement, les données disponibles pour les systèmes alternatifs de la simulation du His ou de la branche gauche manquent.

FIGURE 3. Aspects radiologiques et électriques de la stimulation de la branche gauche



ECG 12 dérives montrant le changement de morphologie (QRS avec retard gauche puis retard droit en V1) après avoir vissé la SBG à partir du ventricule droit et à travers le septum. Les intervalles rouges représentent la largeur du QRS qui s'affine en capturant la branche gauche du faisceau de conduction. (vitesse de défilement ECG de 200 mm/sec)

Il reste en effet encore de nombreuses questions non résolues à propos de ces nouvelles formes de stimulation : est-elle aussi physiologique et performante que la CRT ? Quels sont les patients qui en tireront le plus de bénéfice ? Quid des patients implantés pour BAV complet mais avec une FEVG normale ? Quel est le risque d'apparition/progression de la FA lors de la SBG ? La même question se pose pour le risque d'arythmies ventriculaires, sachant que le

septum où est vissé la sonde reste une zone rythmologiquement sensible. Par ailleurs, des questions de sécurité demeurent. Une sonde défectueuse ou infectée peut-elle être extraite en toute sécurité ? Des essais randomisés devraient répondre à ces diverses questions légitimes. La SBG est promue à un bel avenir et pourrait peut-être définitivement supplanter la CRT.

Stimulation de la branche gauche du His

Avantages

- Large zone d'implantation possible.
- Correction des troubles de conductions distaux sur les voies de conduction.
- Seuil de stimulation généralement bas.
- Paramètres de détection excellents.
- Combinaison avec une ablation du nœud auriculo-ventriculaire possible.

Désavantages

- Capture pas toujours facile à démontrer.
- Difficultés d'implantation et capture si fibrose septale.
- Extraction ? Possible mais expérience limitée.
- Peu de données comparant la technique avec le CRT.

En conclusion

La SBG semble offrir une stimulation physiologique, en évitant certaines difficultés de la CRT, comme l'usage de la troisième sonde, et la nécessité trouver le sinus coronaire dans lequel sera introduit la sonde. Dans l'attente de résul-

tats d'études randomisées, la CRT gardera toutefois une place de premier choix lorsqu'un patient doit subir une resynchronisation cardiaque.

RÉFÉRENCES

1. Somma V, Ha FJ, Palmer S, *et al.* Pacing-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm* 2023;20:282-290.

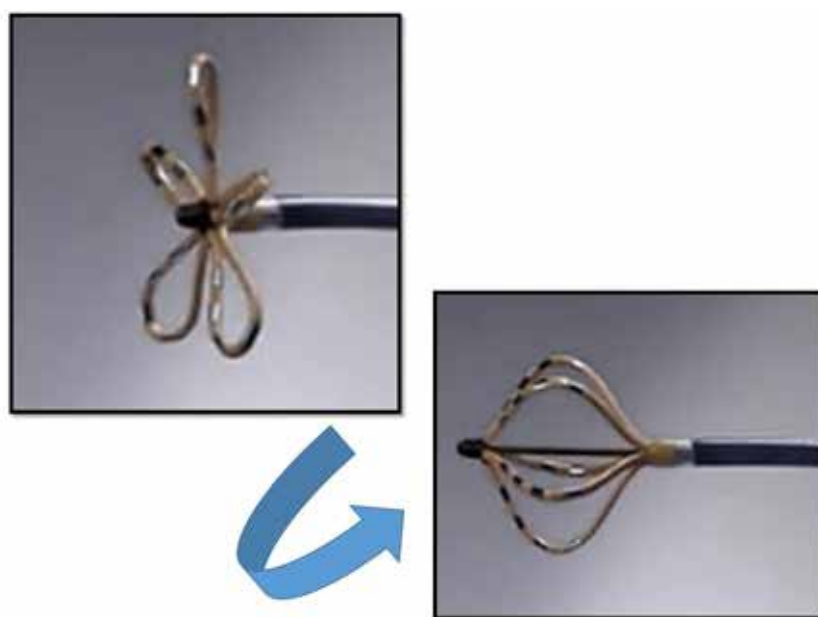
L'ÉLECTROPORATION, TECHNIQUE RÉVOLUTIONNAIRE DE L'ABLATION

Lors des « hot sessions » du congrès de la Société Européenne de Cardiologie de 2023, a été présenté en primeur les résultats d'une étude technique qui s'appelle ADVENT. L'étude est parue ensuite en détail dans le *New-England* en novembre (1). C'est une étude concernant une nouvelle énergie pour l'ablation, dénommée électroporation. Les résultats étaient très attendus car c'est la première étude d'électroporation à être randomisée, étape indispensable à l'évaluation objective de la technique et à la reconnaissance par la FDA aux USA. L'essai thérapeutique complète des données obtenues un peu plus tôt dans l'étude PULSED-AF (2) qui avait précédemment montré que l'ablation de la FA en électroporation (utilisant le système PulseSelect™ de Medtronic) avait une efficacité similaire aux techniques conventionnelles. Mais cette étude n'était pas randomisée, et n'avait pas de groupe contrôle. Pourquoi de l'électroporation? Pour rappel, l'ablation des arythmies notamment de la fibrillation atriale se fait habituellement avec des énergies thermiques qui sont soit la radiofréquence (chaleur) soit la cryoablation (froid). L'électroporation est une innovation qui permet une isolation non thermique des veines pulmonaires, au moyen d'un traitement délivré par champ électrique pulsé (environ 2kV), qui directement

appliqué au niveau des cellules des veines pulmonaires entraîne une ouverture complète des pores membranaires qui secondairement cause la mort cellulaire (3), voir également le lien vidéo : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2307291>. Le courant délivré serait spécifique des cellules ciblées, et garantirait de ne toucher que les ostia des veines pulmonaires sans atteinte de l'œsophage, de nerfs, pour autant que les énergies recommandées soient respectées. Si cela se confirme, il s'agirait d'une avancée spectaculaire en terme de sécurité de l'ablation. Lors de l'usage d'énergies conventionnelles, les risques de dommages collatéraux, dont la fistule œsophagienne tant redoutée existent. Un des premiers systèmes avoir été utilisé est le FARAPULSE™ de Boston Scientific (voir figure 4). D'autres sont développés par des firmes concurrentes comme Medtronic™, Biosense Webster™.

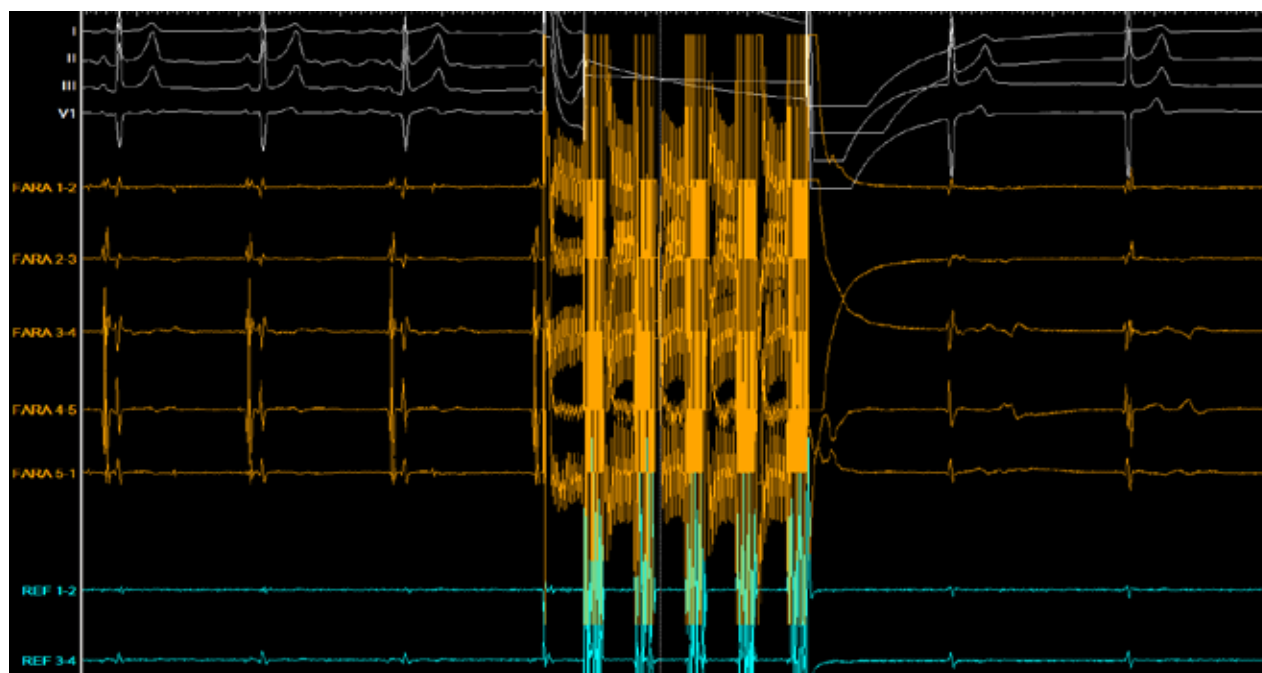
C'est donc une nouvelle façon d'entrevoir l'ablation. La technique utilise un introducteur spécial orientable (FARADRIVE™) qui permet d'acheminer le cathéter d'ablation (FARAWAVE™) au niveau du cœur et des veines pulmonaires. Une fois sur place, un choc électrique de très courte durée est délivré (voir figure 5). La déconnection est quasi instantanée.

FIGURE 4.



Photos du cathéter Farapulse™, dont l'aspect va varier, passant d'une forme aplatie de type « flower » à une forme « basket ». Ces conformations permettent au cathéter de s'adapter à tous les calibres et formes de veines pulmonaires.

FIGURE 5. Enregistrement endocavitaire réalisé au laboratoire



On y observe la déconnection instantanée de la veine pulmonaire par le Farapulse™ (voir artéfacts liés au champ électrique délivré par le cathéter). Le temps cumulé d'énergie délivré aux 4 veines est inférieur à 30 secondes. Le temps moyen de procédure est de 40 minutes.

Bien entendu, il était important d'avoir donc une comparaison entre cette énergie et les énergies conventionnelles. L'étude randomisée ADVENT qui comportait 607 patients (≤ 75 ans) a été menée dans des centres aux USA où les opérateurs avaient une très grosse expérience avec les techniques déjà en place comme la cryoablation, ou la radiofréquence mais qui étaient novices quant à l'usage de l'électroporation. Lorsqu'un patient présentait de la fibrillation atriale paroxystique, réfractaire au traitement médical, il pouvait être randomisé pour recevoir le traitement par énergie conventionnelle (choix entre la cryoablation ou la radiofréquence), soit l'électroporation. C'était une étude de non infériorité, avec une analyse des critères de succès et de sécurité. Elle était non inférieure en termes d'efficacité (isolation des veines satisfaisante) comparé aux techniques habituelles (succès dans $>90\%$ des cas). Les résultats à 1 an restaient également comparables chez des sujets par ailleurs jeunes (âge moyen de 62 ans). En termes de sécurité, compte tenu des aspects « tissu spécifique » de l'électroporation, on pouvait s'attendre à plus d'efficacité. Les auteurs ont analysé particulièrement 3 complications qui auraient pu être moins fréquentes avec l'électroporation comme les sténoses de veines pulmonaires, les fistules atrio-oesophagiennes et les paralysies phréniques. Là encore, il y avait une « non

infériorité », avec des complications graves rares mais tout à fait comparables entre les techniques, hormis pour les rétrécissements des veines pulmonaires (sans atteindre le niveau de réelle sténose). Pour cette dernière, une petite supériorité de l'électroporation a quand même pu être démontrée. Bien que certains détails de la procédure ne soient pas publiés, les études précédentes comme Manifest-PF (4) ont montré que l'électroporation est plus rapide que la radiofréquence, mais avec des temps de scopie plus longs (durée moyenne de l'intervention de 65', durée moyenne d'irradiation de 13'). Que peut-on finalement conclure : la technique en est à ses débuts, et commence à faire ses preuves. Même si la seule étude randomisée dont on dispose est globalement neutre, elle laisse chez les observateurs un sentiment de satisfaction car on a l'impression que la sécurité pourrait devenir supérieure, au moins sur les cas de rétrécissements des veines pulmonaires. Il n'y a pas eu dans l'essai de fistules atrio-oesophagiennes rapportées (dans aucun des deux groupes), mais pourtant il peut y en avoir car cela a été démontré lors des précédentes études portant sur la radiofréquence en particulier. Les prochaines étapes seront l'analyse de l'électroporation dans des indications plus larges comme les fibrillations atriales persistantes.

En conclusion

Les avantages de l'électroporation sont nombreux: le premier est une procédure qui est rapide même si elle nécessite plus de scopie. Le 2^e avantage est le respect des tissus environnants, en particulier de l'œsophage. Ceci s'ex-

plique par une fréquence électrique utilisée qui est propre aux cellules cardiaques et n'impacte pas le fonctionnement des cellules qui compose les organes environnants.

RÉFÉRENCES

1. V. Reddy, E Gerstenfeld, A Natale *et al.* Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2023; 389: 1660-1671.
2. A. Verma, D. Haines, L. Boersma *et al.* Pulsed field ablation for the treatment of atrial fibrillation, Pulsed AF pivotal trial. *Circulation*. 2023;147:1422-1432.
3. Batista Napotnik T, Polajžer T, Miklavčič D. Cell death due to electroporation — a review. *Bioelectrochemistry* 2021;141:107871
4. E. Ekanem, V Reddy, B Shmidt *et al.* Multi national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation. *Europace* 2022; 24(8) : 1256-66.



FreeStyle Libre 2

SYSTEME FLASH DE LA MESURE DU GLUCOSE



Accédez au profil de glucose complet de vos patients.¹

Aidez-les à obtenir de meilleurs résultats.²⁻⁴

Le système FreeStyle Libre 2 est facile à utiliser pour vos patients⁴ et vous permet de voir facilement leur profil de glucose complet¹ afin que vous puissiez prendre des décisions éclairées pour leur traitement.

Le Pouvoir de Savoir

 **Abbott**
life. to the fullest.®

Les images sont données à titre d'illustration. Il ne s'agit pas de vrais patients ou données. L'application FreeStyle LibreLink n'est compatible qu'avec certains appareils mobiles et systèmes d'exploitation. Veuillez consulter le site web myFreeStyle.be pour plus d'informations sur la compatibilité des appareils avant d'utiliser l'application. L'utilisation de FreeStyle LibreLink nécessite une inscription à LibreView.

1. Unger, J. Postgraduate Medicine (2020): <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1744393>. 2. Bolinder, J. Lancet (2016): [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5). 3. Yaron, M. Diabetes Care (2019): <https://doi.org/10.2337/10166>. 4. Haak, T. Diabetes Therapy (2017): <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6>.

© 2023 Abbott. FreeStyle, Libre, et les marques commerciales associées sont les marques d'Abbott. iPhone est une marque commerciale d'Apple Inc. ADC-70937 v2.0 03-23.

INNOVATIONS 2023

EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Les lésions nerveuses périphériques conduisant à une paralysie ne sont pas rares et sont malheureusement souvent abordées avec fatalité, une majorité d'entre nous escomptant une récupération progressive, lente et souvent incomplète car nous ne sommes pas familiers des possibilités offertes par les transferts nerveux. Être averti de la possibilité de ces transferts de nerfs et informé de l'importance de ne pas retarder le référencement permet d'orienter les patients vers des équipes spécialisées et ouvre de nouvelles perspectives en termes de récupération fonctionnelle pour ceux-ci.

D'autre part, le taux de ménisectomie au-delà de 50 ans constitue depuis avril 2023 un indicateur de déviation manifeste de la bonne pratique médicale pour l'INAMI, car la ménisectomie au-delà d'un certain âge est considérée comme précipitant l'arthrose et la nécessité de recourir à une arthroplastie. L'établissement de cet indicateur peut induire un comportement pervers en augmentant le nombre de patients opérés en-dessous de 50 ans. L'arthrose du genou n'est pas en corrélation directe avec l'âge et bon nombre de facteurs doivent être considérés. Nous proposons un algorithme de prise en charge des gonalgies au-delà de 50 ans et recommandons aux autorités de revoir cet indicateur afin de prévenir de nouvelles dérives et de pénaliser inutilement les patients qui devraient bénéficier de soins justifiés.

Enfin, les mesures de contingentement et l'application des quotas dans l'accès aux spécialités a, pour la première fois en 2023, limité de manière significative le nombre de candidats accédant à notre spécialité. Nous nous interrogeons sur ces mesures dont les conséquences, visibles dès à présent en médecine générale, seront, à priori, aussi dommageables dans notre spécialité dans quelques années avec une réduction significative de la force de travail, alors même, que les besoins de notre population dans notre secteur d'activité tendent à s'accroître. Nous nous inquiétons des perspectives pour la santé en Europe et en Belgique.

Olivier Barbier, Emmanuël Thienpont*, Olivier Cornu*, François Barbier, Pauline Gonzalez, Radegonde Versyck, Sebastiaan Arnauw, Seydou Diarra, Sami Ftaita, Louis Debarre, Karim Tribak, Dan Putineanu, Maïte Van Cauter, Jean-Emile Dubuc, Jean-Cyr Yombi, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Mathieu Raad, Daniel Morcillo, Thomas Schubert, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Nanni Allington¹, Xavier Libouton*

MOTS-CLÉS ► Lésions nerveuses périphériques, greffes nerveuses, ménisectomie au-delà de 50 ans, gonarthrose, force de travail, contingentement médical

Innovations 2023 in Orthopaedic Surgery and Traumatology

Peripheral nerve injuries leading to paralysis are not uncommon. Unfortunately, they are often approached with fatalism, most of us expecting a slow and often incomplete recovery as we are not familiar with the possibilities offered by nerve transfers. Being aware of the possibility of nerve transfers and the importance of not delaying referral enables patients to be directed to specialized teams and opens up new perspectives in terms of functional recovery.

On the other hand, the rate of meniscectomy beyond the age of 50 has been an indicator of clear deviation from good medical practice for the INAMI since April 2023, as meniscectomy beyond a certain age is considered to precipitate arthritis and the need for arthroplasty. The establishment of this indicator may lead to perverse behavior by increasing the number of patients operated on under the age of 50. Knee osteoarthritis is not directly correlated with age, and many factors need to be considered. We propose an algorithm for managing knee pain beyond the age of 50 and recommend that authorities review this indicator to prevent further drifts and unnecessary penalization of patients who should receive justified care.

Finally, the application of quotas in accessing specialties have, for the first time, significantly limited the number of candidates entering our specialty. We question these measures, the consequences of which, already visible in general medicine, will presumably be equally damaging in our specialty in a few years, with a significant reduction in the workforce, even though the needs of the population in our sector tend to increase. We are concerned about the perspectives for health in Europe and Belgium.

KEYWORDS

Peripheral nerve injuries, nerve grafts, meniscectomy above 50 years old, gonarthrosis, workforce, medical quotas

SOMMAIRE

Les transferts de nerfs en traitement des paralysies nerveuses périphériques
Olivier Barbier, François Barbier, Pauline Gonzalez, Radegonde Versyck, Sebastiaan Arnauw, Xavier Libouton.

Quota dans la ménisectomie au-delà de 50 ans, un choix arbitraire peu judicieux

Emmanuel Thienpont, Samy Ftaita, Louis Debarre, Daniel Morcillo, Mathieu Raad, Jean-Emile Dubuc

Évolution de la force de travail dans la spécialité et perspectives en matière de soins

Olivier Cornu, Nanni Allington, Diarra Seydou, Dan Putineanu, Thomas Schubert, Xavier Libouton, Olivier Barbier, Pierre-Louis Docquier, Jean-Emile Dubuc, Xavier Banse

AFFILIATIONS

Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc UCL, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

1. Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Centre Hospitalier Chrétien du Montlegia, Liège, Belgique.

* Contributeurs équivalents

CORRESPONDANCE

Pr Olivier Cornu
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

LES TRANSFERTS DE NERFS EN TRAITEMENT DES PARALYSIES NERVEUSES PÉRIPHÉRIQUES

Olivier Barbier, François Barbier, Pauline Gonzalez, Radegonde Versyck, Sebastiaan Arnauw, Xavier Libouton

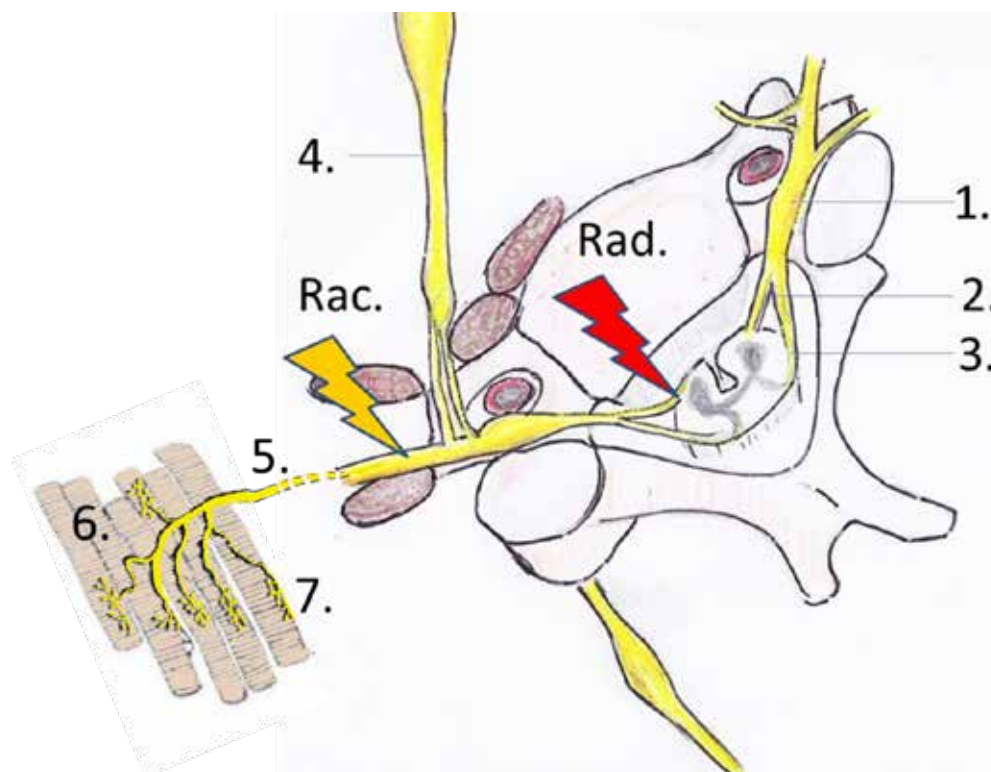
Introduction

Des lésions nerveuses sévères amenant une paralysie ne sont pas rares. Leurs causes sont multiples : une section de nerf par plaie, une traction importante (notamment au niveau du plexus brachial), une résection chirurgicale dans un cadre tumoral,... Même après traitement, les récupérations sont souvent lentes (plusieurs mois) et partielles. De nouvelles considérations physiopathologiques ont amené les traitements du XX^e siècle, essentiellement la suture du site lésé et la greffe intercalaire de nerfs vers les transferts nerveux du XXI^e siècle, utiles dans des situations défavorables.

Les lésions nerveuses périphériques

Les nerfs périphériques font suite aux racines nerveuses issues du rachis (Fig. 1). Ces racines véhiculent des fibres sensibles, du système nerveux autonome et motrices. Les axones moteurs longs de plusieurs dizaines de cm lorsqu'ils parcourent les membres font suite aux corps cellulaires, les motoneurons, situés dans la corne antérieure de la moelle épinière. A l'approche du muscle, l'axone moteur se ramifie en un ensemble de branches qui vont constituer des jonctions neuro-musculaires activant les fibres musculaires.

FIGURE 1.



Vue de la partie supérieure d'une vertèbre cervicale qui protège en son centre la moelle épinière. De celle-ci sortent, de chaque côté, des racinelles (rad.) antérieures (2) faisant suite aux motoneurons de la corne antérieure et des racinelles postérieures (3) sensibles dont le corps cellulaire se trouve au niveau du ganglion rachidien (1). Ces contingents moteurs et sensitifs sont rejoints par des fibres du système nerveux autonome venant de la chaîne ganglionnaire sympathique (4) pour constituer la racine nerveuse (rac.). Les lésions des nerfs périphériques peuvent se situer au niveau radiculaire (rad.), par exemple dans un cadre d'arrachement traumatique du plexus brachial, ou au niveau des racines (rac.) et des nerfs qui y font suite. Chaque axone moteur (5) se divise pour innerver des fibres musculaires (6) au niveau des jonctions neuro-musculaires (7).

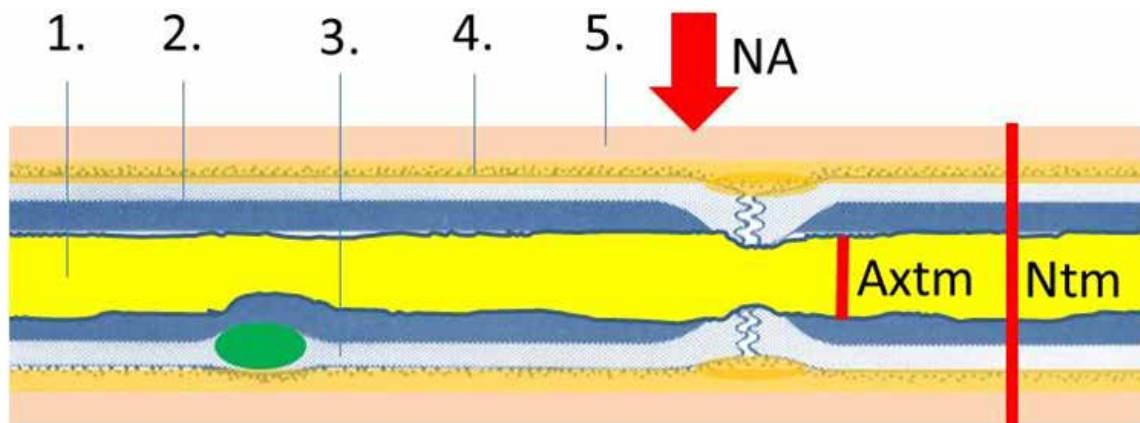
Des lésions de sévérité variable touchent les nerfs. Parmi les multiples classifications proposées, celle de Seddon (1942) se caractérise par sa simplicité et ses conséquences pratiques (Fig. 2).

Cette classification distingue la neurapraxie amenant une paralysie sans interruption des fibres nerveuses (par exemple suite à une compression modérée du nerf), récupérant habituellement de manière spontanée en quelques semaines, de l'axonotmesis où l'axone est interrompu sans que sa gaine périphérique ou membrane basale ne soit interrompue. Ceci permet à l'axone de repousser dans cette gaine, à partir de la lésion, vers sa cible musculaire. Un troisième groupe de lésions, le neurotmesis, ne permet pas de récupération spontanée car le nerf a perdu

sa continuité. Des réparations par suture ou greffe intercalaire permettent de rétablir une continuité du nerf à travers laquelle certains axones parviendront à repousser à une vitesse de l'ordre du millimètre par jour vers les jonctions neuromusculaires. En cas de lésion éloignée de la cible musculaire ou si la réparation est tardive, le temps écoulé avant la réinnervation musculaire sera important, amenant souvent de faibles résultats fonctionnels s'il dépasse 6 mois vu la dégénérescence survenue au niveau des jonctions neuro-musculaires notamment.

Les solutions classiques en cas d'échec de réinnervation sont surtout les orthèses et les transferts palliatifs de muscles dépendant d'autres nerfs encore fonctionnels.

FIGURE 2. Coupe longitudinale d'une grosse fibre nerveuse motrice.



L'axone (1) est entouré d'une gaine de myéline (2) produite par les cellules de Schwann (3). Sur toute sa longueur, la fibre est entourée d'une membrane basale (4). Les différentes fibres sont entourées par l'endonèvre (5). Seddon (1942) a distingué 3 types de lésions nerveuses traumatiques : neurapraxie (NA), axonotmesis (Axtm) et neurotmesis (Ntm).

Les transferts nerveux

Ces dernières années, des transferts de nerfs fonctionnels, sur les branches distales des nerfs lésés (Fig. 3), proches de la cible musculaire ont permis de limiter le temps de repousse axonale et d'améliorer les résultats.

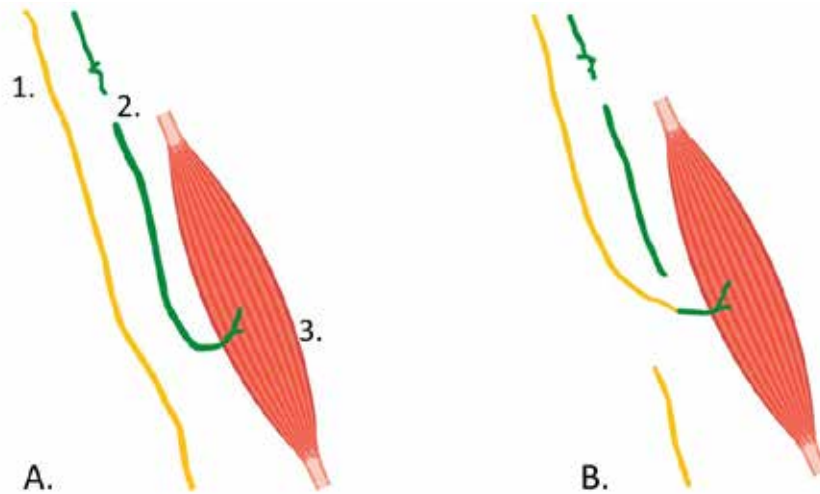
De manière pratique, les branches terminales du nerf lésé sont disséquées et sectionnées près des muscles à réinnover. Dans le même champ opératoire, un nerf fonctionnel est disséqué et les différents fascicules qui le compose sont électro-stimulés sous microscope opératoire. Cette cartographie fonctionnelle du nerf permet de repérer plusieurs fascicules qui donnent la même fonction.

Certains fascicules redondants seront alors sectionnés et dérivés vers les branches terminales du nerf lésé. La repousse axonale se fera alors sur une courte distance, rapidement (Fig. 4).

De plus, au contraire des transferts musculaires palliatifs, ces transferts nerveux permettent de réinnover les muscles d'origine (Fig. 5) capable de fonctions complexes (comme par exemple l'extension différenciée des doigts).

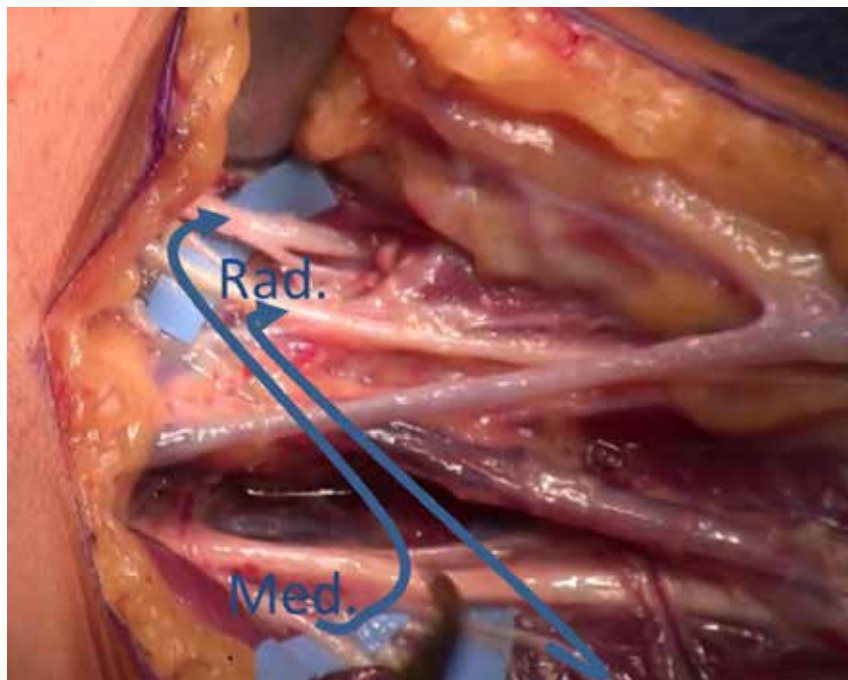
Il est à noter que la restauration fonctionnelle dépend aussi de la plasticité du système nerveux central pour réorganiser le contrôle des muscles par de nouveaux nerfs.

FIGURE 3.



A. Un fascicule d'un nerf fonctionnel (1) sera transféré vers la branche distale d'innervation musculaire d'un nerf lésé (2) pour réinnover le muscle (3). B. Après transfert.

FIGURE 4.



Suite à une perte de substance de 12 cm au niveau du bras, le nerf radial est non fonctionnel chez cette patiente de 30 ans, laissant une paralysie des extenseurs du poignet, des doigts longs et du pouce. La dissection de la face antérieure de l'avant-bras a permis de repérer par électrostimulation des branches redondantes du nerf médian fonctionnel (Med.). Celles-ci seront transférées vers la partie distale des branches du nerf radial (Rad.) innervant les extenseurs, proche de la cible musculaire.

Figure 5A.



A. Quelques semaines après un transfert à l'avant-bras (cicatrices en ligne brisée) de branches du nerf médian fonctionnel sur des branches terminales d'innervation du nerf radial paralysé après une résection de 12 cm de celui-ci au bras, dans un cadre tumoral. Le déficit d'extension active du poignet et des doigts est complet à cause de cette paralysie radiale.

Figure 5B.1, 2, 3.



B. Un an plus tard, la patiente est capable de fléchir parfaitement les doigts par la fonction conservée du nerf médian (B1) malgré le transfert d'une partie de ses branches. Elle est aussi capable d'extension du poignet et d'extension différenciée du pouce (B2) et des doigts (B3) par réinnervation des muscles qui dépendaient du nerf radial déficient.

Synthèse et conclusion

Le délai de réinnervation des muscles influence le résultat fonctionnel en cas de paralysie par lésion nerveuse périphérique. Si le délai attendu après réparation au site lésionnel dépasse 6 mois, des transferts de fascicules redondants de nerfs proches de la cible permettent une réinnervation précoce des muscles, avant dégénérescence et faibles résultats.

Pour les praticiens non spécialisés, la reconnaissance de l'importance du délai et la connaissance de la possibilité de transferts de nerfs permettront d'orienter rapidement leurs patients vers des équipes spécialisées.

RÉFÉRENCES

1. Bateman EA, Larocerie-Salgado J, Ross DC, Miller TA, Pripotnev S. Assessment, patient selection, and rehabilitation of nerve transfers. *Front Rehabil Sci.* 2023 Nov 20;4:1267433. doi: 10.3389/fresc.2023.1267433. PMID: 38058570; PMCID: PMC10696649.
2. Bertelli JA. Nerve Versus Tendon Transfer for Radial Nerve Paralysis Reconstruction. *J Hand Surg Am.* 2020 May;45(5):418-426. doi: 10.1016/j.jhssa.2019.12.009. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32093993.
3. Chen VY, Gonzales LP, Johnston TR, Steward O, Gupta R. Preoperative Muscle Biopsy to Assess Motor End Plate Integrity as a Predictor for Successful Nerve Transfer: A Case Report. *JBJS.* 2023;13:e22.00569
4. Desai MJ, Daly CA, Seiler JG 3rd, Wray WH 3rd, Ruch DS, Leversedge FJ. Radial to Axillary Nerve Transfers: A Combined Case Series. *J Hand Surg Am.* 2016 Dec;41(12):1128-1134. doi: 10.1016/j.jhssa.2016.08.022. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27663054.
5. Patterson JMM, Russo SA, El-Haj M, Novak CB, Mackinnon SE. Radial Nerve Palsy: Nerve Transfer Versus Tendon Transfer to Restore Function. *Hand (N Y).* 2022 Nov;17(6):1082-1089. doi: 10.1177/1558944720988126. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33530787; PMCID: PMC9608274.
6. Shen J. Plasticity of the Central Nervous System Involving Peripheral Nerve Transfer. *Neural Plast.* 2022 Mar 18;2022:5345269. doi: 10.1155/2022/5345269. PMID: 35342394; PMCID: PMC8956439

QUOTA DANS LA MÉNISECTOMIE AU-DELÀ DE 50 ANS, UN CHOIX ARBITRAIRE PEU JUDICIEUX

Emmanuel Thienpont, Samy Ftaita, Louis Debarre, Daniel Morcillo, Mathieu Raad, Jean-Emile Dubuc

Introduction

En avril 2023, l'INAMI a commencé à suivre comme indicateur de déviation manifeste de la bonne pratique médicale, le taux d'arthroscopies pour ménisectomie chez des patients âgés de plus de 50 ans. Le service d'évaluation et de contrôle médicaux de l'INAMI, qui a comme mission de veiller à ce que le budget de l'assurance soins de santé soit utilisé de manière optimale, doit surveiller que les moyens financiers disponibles ne financent que des soins efficaces et scientifiquement fondés.

Le Conseil National pour la Promotion de la Qualité (CNPQ) a approuvé un indicateur de déviation manifeste de la bonne pratique médicale pour la ménisectomie arthroscopique en cas de lésions dégénératives de genou. L'indi-

cateur est respecté, si par année civile et par dispensateur de soins, le quota de 45% d'attestations de soins pour ménisectomie au-delà de 50 ans, ne soit pas dépassé.

Comme souvent dans le milieu scientifique, un ensemble d'un manque de définitions précises, de confusion sémantique et de généralisations, a amené à l'introduction de cet indicateur. Nous sommes tous d'accord que le ménisque dégénératif, sans lésion mécanique instable, dans un genou dégénératif ne présente pas d'indication chirurgicale pour arthroscopie. Cependant, utiliser un seuil arbitraire comme l'âge du patient et plus spécifiquement 50 ans, comme un proxy pour le genou dégénératif est une erreur.

Algorithme thérapeutique du service d'orthopédie des Cliniques universitaires Saint-Luc

Le patient au-dessus de 50 ans qui présente une gonalgie invalidante devrait subir une évaluation clinique pour rechercher un blocage ou épanchement. En absence de ces deux paramètres cliniques importants, une simple radiographie du genou en charge peut démontrer s'il s'agit d'un genou arthrosique ou pas. Si la radiographie montre une arthrose terminale, comme on dit « bone to bone », le patient doit être conseillé sur les différentes options prothétiques, si son arthrose est invalidante. Quand l'imagerie simple ne montre pas de signes de vraie gonarthrose, donc plus avancée que le vieillissement normal, une période d'attente de trois mois peut être entamée pendant laquelle le patient peut bénéficier d'un traitement conservateur. Pour un patient qui reste symptomatique, une imagerie complémentaire par IRM, peut être indiquée. Cette imagerie peut alors démontrer une lésion méniscale, qui peut être une lésion horizontale ou une lésion en flap (simple ou complexe) avec un fragment méniscal. Le fragment peut être déplacé ou pas. La lésion instable peut avoir créé un œdème réactif du condyle fémoral ou du plateau tibial. L'IRM permet aussi d'évaluer le grade de chondropathie associée (en regard de la lésion ou généralisée), ainsi que la surface d'usure.

La lésion horizontale ne demande en effet pas de chirurgie, même si la douleur persiste après 3 mois, parce qu'elle est souvent associée à une chondropathie avancée qui risque d'évoluer encore plus vite vers une arthrose terminale en absence de son amortisseur qui est le ménisque. Ces patients peuvent être aidés avec des infiltrations et une technique de décharge via une attelle (si œdème réactif ou début de nécrose spontanée (SONK)).

Les patients qui présentent une lésion en flap, encore symptomatique après 3 mois, avec un flap déplacé ou une réaction d'œdème, méritent une chirurgie arthroscopique, qu'importe leur âge.

Âgisme

Se baser sur l'âge d'un patient, comme proxy pour son état dégénératif, n'est pas scientifique et ne correspond pas à la réalité de notre métier. Cette attitude est défendue dans les systèmes de santé qui acceptent de sacrifier l'individu pour réduire le coût pour l'ensemble de la société. En effet, ne pas faire une médecine personnalisée et ne pas devoir comprendre le problème spécifique de chaque patient, ni déterminer le meilleur traitement pour lui amène à des importantes économies dans le secteur social. Cette gestion médicale demande des sacrifices personnels de certains individus qui n'auront pas droit au bon traite-

ment, sauf s'ils savent sortir du système public en payant eux-mêmes pour le bilan et traitement nécessaire. Cette médecine à deux vitesses, n'est pas la culture de soins du système belge et nous espérons ne jamais y arriver. Se baser sur l'âge est de la discrimination du patient au-dessus de 50 ans et aussi du médecin plus âgé, puisque souvent notre patientèle évolue ensemble avec nous en âge. Cinquante ans est sûrement mid-life, mais en Belgique nous travaillons jusque 65 ans et bientôt jusque 67 ans. Le coût économique d'un belge actif qui ne peut pas se faire opérer de son flap méniscal parce qu'il a 50 ans amènera à un important coût d'opportunité pour la société.

L'arthrose du genou n'est pas en corrélation directe avec l'âge et surtout pas à 50 ans. Trop d'autres facteurs influencent comme l'axe de la jambe, le morphotype du genou, la taille des surfaces articulaires, les accidents du passé, les interventions chirurgicales antérieures, l'obésité et le syndrome métabolique. On devra s'habituer au terme de « inflamm-aging ». On vieillit par l'inflammation, qui n'est pas identique pour chaque individu, ni l'endroit préférentiel, qui dépendra du phéno- et génotype.

Fautes de réflexion

Dans l'indicateur de qualité utilisé actuellement, une importante faute de réflexion a été introduite en utilisant un quota. Une façon d'équilibrer les 45% au-dessus de 50 ans est d'augmenter le nombre de patients opérés en-dessous de 50 ans. En revanche, pour ces patients, le ménisque doit être conservé et donc pas enlevés. Il serait même plus intéressant de suivre le taux de méniscectomies en-dessous de 35 ans comme indicateur de qualité, que ce que nous faisons actuellement. De même, il est dommage de ne pas pouvoir surveiller le nombre de méniscectomies externes qui auront beaucoup plus d'impact sur l'évolution vers l'arthrose, que la méniscectomie interne partielle. Mais les codes d'INAMI utilisés ne permettent pas cette analyse en détail.

Nous pensons aussi que cela aurait été intéressant de comparer le nombre d'IRM du genou faites en Belgique et de les comparer avec le nombre d'arthroscopies pour se donner une idée de l'ampleur du traitement conservateur proposé aux patients belges.

Proposition pour le futur

Chaque médecin qui vise la qualité des soins soutient des initiatives du gouvernement pour trouver des méthodes pour la surveiller et si nécessaire de l'imposer à ceux qui ont une vision unique, mais controversée. Une solution simple serait de changer l'âge du quota vers l'âge légal de la pension en Belgique et d'imposer au patient au-delà

de 67 ans qui ne présente pas une gonarthrose terminale radiologique, une période de 3 mois de traitement conservateur. Après cette période, le patient peut bénéficier d'une IRM et seulement les patients avec un flap et sans signes de chondropathie avancée pourraient subir une arthroscopie. Le quota entre les patients opérés au-delà de 67 ans et en-dessous pourrait être suivi. Ce shift en âge correspondrait beaucoup plus à l'objectif principal de l'INAMI.

RÉFÉRENCES

1. Noorduyt Julia C A, van de Graaf Victor A, Wiligenburg Nienke W, Scholten-Peeters Gwendolyne G M, Esther J Kret, van Dijk Rogier A *et al.*; ESCAPE Research Group. Effect of Physical Therapy vs Arthroscopic Partial Meniscectomy in People With Degenerative Meniscal Tears: Five-Year Follow-up of the ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2220394. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20394
2. Ozeki N, Seil R, Krych Aaron J, Koga Hideyuki. Surgical treatment of complex meniscus tear and disease: state of the art. *ISAKOS*. 2021;6(1):35-45. doi: 10.1136/jisakos-2019-000380.
3. Sihvonen Raine, Paavola Mika, Malmivaara Antti, Itälä Ari, Joukainen Antti, Kalske Juha, *et al.*; FIDELITY (Finnish Degenerative Meniscus Lesion Study) Investigators. Arthroscopic partial meniscectomy for a degenerative meniscus tear: a 5 year follow-up of the placebo-surgery controlled FIDELITY (Finnish Degenerative Meniscus Lesion Study) trial. *Br J Sports Med*. 2020;54(22):1332-1339. doi: 10.1136/bjsports-2020-102813.
4. Beaufils Ph, Becker R, Kopf S, Englund M, Verdonk R, Ollivier M, Seil R. Surgical management of degenerative meniscus lesions: the 2016 ESSKA meniscus consensus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(2):335-346. doi: 10.1007/s00167-016-4407-4.
5. Deviandri R, Daulay MC, Iskandar D, Kautsar AP, Lubis AMT, Postma MJ Health-economic evaluation of meniscus tear treatments: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023;31(9):3582-3593. doi: 10.1007/s00167-022-07278-8.
6. Thienpont E, Parvizi J. A New Classification for the Varus Knee. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2156-60. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.034.PMID:27237965

Conclusion

L'objectif des médecins et de l'INAMI est le même. Offrir des soins de qualité avec un budget financier raisonnable, mais sur une base scientifique correcte et en respectant la culture médicale belge. La Belgique est connue pour sa qualité des soins. Souvent la science acquiert plus vite les connaissances que la vitesse de publication, mais surtout plus vite que la société acquiert de la sagesse.

ÉVOLUTION DE LA FORCE DE TRAVAIL DANS LA SPÉCIALITÉ ET PERSPECTIVES EN MATIÈRE DE SOINS

Olivier Cornu, Nanni Allington, Diarra Seydou, Dan Putineanu, Thomas Schubert, Xavier Libouton, Olivier Barbier, Pierre-Louis Docquier, Jean-Emile Dubuc, Xavier Banse

Introduction

L'année 2023 a été marquée par une diminution significative du nombre de candidats spécialistes autorisés à entamer leur formation dans notre spécialité avec une réduction de près de moitié du nombre de mandats. Alors que jusqu'à présent, l'accès à la spécialité était lié au nombre de mandats de formation financés dans des lieux de stage agréés, le critère en 2023 fut l'application de quotas liés à la planification médicale. Cette diminution interpelle sur plusieurs points. Alors que notre population vieillit mais avec l'ambition de rester active et de disposer d'une santé lui permettant de conserver une autonomie fonctionnelle

intacte, le recours aux compétences de notre spécialité est dès lors appelé, à priori, à croître. Notre spécialité s'est diversifiée avec une complexification technologique qui amène une majorité des jeunes spécialistes à s'orienter dans une discipline de la spécialité et non plus l'aborder dans sa totalité, nécessitant dès lors davantage de bras. Enfin, l'évolution sociétale touche également notre profession et le souhait d'un meilleur équilibre entre vie professionnelle et vie privée est recherché par nombre de jeunes qui embrassent une carrière chirurgicale exigeante. Nous nous interrogeons dès lors sur la justesse de ces quotas.

Mesures de contingentement

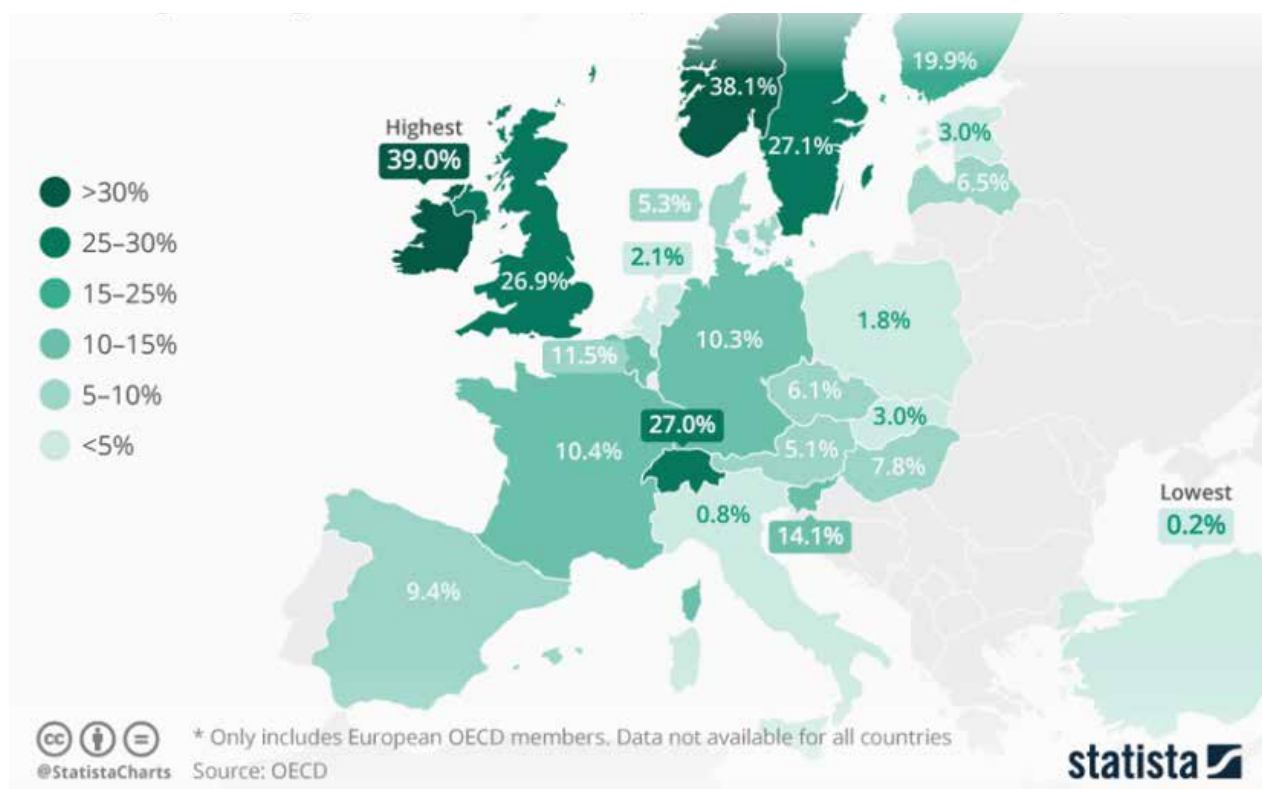
Certains pays, comme la France, la Belgique et l'Allemagne, utilisent ou ont utilisé un système de numérus clausus pour limiter le nombre d'étudiants admis dans les Facultés de médecine. Ce système fixe un nombre maximal de places disponibles chaque année pour les nouveaux étudiants en médecine. Ces mesures s'appuient sur des outils de planification de la main d'œuvre médicale qui permettent théoriquement d'élaborer des plans à long terme pour déterminer les besoins en personnel médical en fonction de divers facteurs tels que la démographie, les tendances en matière de santé et les besoins régionaux. Ces plans peuvent influencer le nombre d'étudiants admis dans les programmes de formation médicale. Ceci peut aller jusqu'à l'imposition de restrictions quant à l'octroi de licences médicales ou à l'exercice de certaines spécialités médicales, avec l'établissement de sous-quota par spécialités. Ces restrictions visent à maintenir un équilibre entre l'offre et la demande de services médicaux. La difficulté réside dans l'identification exacte de la force de travail réelle, chaque médecin pouvant développer une pratique propre et que nombre d'entre nous conservent un numéro Inami, même après l'arrêt de leur activité professionnelle.

Impact des mesures en Belgique et en Europe

Les mesures de contingentement, telles que le numérus clausus, ont un impact significatif sur la capacité de travail médical en Europe et en Belgique. Elles peuvent entraîner une pénurie de médecins, en particulier dans certaines régions ou spécialités médicales. C'est malheureusement la triste réalité que rencontre la médecine générale qui fut la première impactée. Cela peut conduire à des temps d'attente plus longs pour les patients, une diminution de l'accès aux soins de santé et une surcharge de travail pour les professionnels de la santé disponibles. Elles peuvent contribuer à une répartition inégale des médecins, avec une concentration plus importante dans les zones urbaines

et une pénurie dans les zones rurales ou éloignées. Cela peut également aggraver les disparités d'accès aux soins de santé entre les populations urbaines et rurales. La pénurie de médecins peut également avoir un impact sur la qualité des soins de santé, car les professionnels de la santé disponibles peuvent être contraints de travailler dans des conditions de surcharge, ce qui peut compromettre la qualité et la sécurité des soins. Dans certains cas, les mesures de contingentement peuvent inciter les professionnels de la santé à chercher des opportunités à l'étranger, là où les restrictions sont moins contraignantes. Cela peut entraîner également une fuite de cerveaux et aggraver la pénurie de compétences médicales dans les pays d'origine, les médecins étrangers venant occuper les places laissées vacantes faute d'avoir formé en temps et en heure, dans le pays de destination, les médecins nécessaires à la continuité de soins de qualité, et répondant à l'évolution sociétale. La libre circulation des personnes en Europe permet à tout médecin diplômé en Europe de venir faire reconnaître son diplôme et s'inscrire auprès de l'Ordre des Médecins puis librement s'installer. Se faisant, le pays où il aura été formé sera privé de la personne compétente pour lequel ce pays aura largement contribué au financement de la formation. Les mesures de contingentement médical qui ont un impact criant en Médecine générale en Belgique touche globalement l'Europe et les différentes spécialités. La pandémie de COVID-19 a amplifié cette situation (1). Certains pays envisagent d'accréditer de programmes de formation extra-communautaire pour permettre à des médecins formés hors des frontières de l'Union de venir suppléer aux manques induits par ces politiques de contingentement (Figure 6) (2). Des mesures dans ce sens ont été déjà prises pour accélérer les demandes en cours pour la reconnaissance des qualifications étrangères des professionnels de santé (par ex. en Allemagne, en Irlande, au Luxembourg), ou de simplifier les procédures (par ex. avec des tests de langue réduits en Allemagne, la suppression des entretiens en personne en Lituanie, l'adoption d'une dispense de frais en Irlande) (3).

FIGURE 6. Pourcentage des médecin formés à l'étranger travaillant dans les pays de l'Union Européenne en 2015 (Source OCDE, référence 2).



Les besoins médicaux en Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

Près de 150 millions d'Européens ont connu un trouble musculosquelettique en 2019. Au-delà de l'âge de 65 ans, plus de la moitié de la population est affectée par l'arthrose et est amenée à consulter dans notre spécialité : l'arthrose rachidienne touche la moitié de ces malades, suivie de celle du genou avec près d'un tiers de ceux-ci, de la main et de la hanche qui touchent 21 et 7 millions de ses européens... L'impact est évidemment variable d'un individu à l'autre, mais 80% des personnes atteintes d'arthrose ont une limitation des mouvements et 25% ne peuvent pas effectuer leurs activités quotidiennes. Ceci conduit dans un bon nombre de cas au remplacement articulaire, avec des taux de réussite appréciables, néanmoins, malheureusement encore entaché d'un risque faible mais persistant d'infection articulaire, associée à une mortalité plus élevée que celle des 5 cancers les plus courants. Dans les cinq plus grands pays européens, l'ostéoporose touche 21% des femmes et 6% des hommes âgés de 50 à 94 ans (soit plus de 20 millions de citoyens). L'ostéoporose est la cause sous-jacente des fractures de fragilité, qui sont toujours autant présentes malgré la prise en charge médicale de l'ostéo-

porose. Ainsi on compte jusqu'à 2,5 millions de nouvelles fractures de fragilité chaque année, dont 0,5 million de fractures de la hanche en Europe. Les patients, hommes et femmes, souffrant d'une fracture de fragilité ont au moins deux fois plus de risques de décès. Les traumatismes constituent également un énorme fardeau économique pour la population plus jeune : les traumatismes majeurs dus aux accidents de la route sont la principale cause d'invalidité chez les adultes de moins de 40 ans. Ils sont également la principale cause d'invalidité et de décès chez les adolescents et les enfants. 21000 enfants âgés de 5 à 14 ans meurent des suites de traumatismes chaque année, 36% de ces décès étant liés à la circulation routière. Le traitement des fractures constitue environ 30% de l'activité d'un service de chirurgie orthopédique et traumatologie avec bien évidemment un caractère non programmé qui en rend la prise en charge plus complexe et impose une disponibilité de tous les instants. Les affections musculosquelettiques sont le problème de santé au travail le plus important de l'UE, trois travailleurs sur cinq signalant de tels problèmes. Enfin, si le traitement du cancer s'est nettement amélioré au cours du temps, la survie des patients avec des métastases osseuses, nécessitent bien souvent une intervention pour prévenir la fracture.

Évolution de la force de travail dans la spécialité

Pour répondre à ce fardeau énorme, le nombre de chirurgiens orthopédistes par pays variait de 5 à 12 pour 100000 habitants, la Belgique se trouvant dans la moyenne mais avec une population davantage vieillissante et nécessitant davantage de soins. Ceci s'observe en partie avec des taux de remplacements articulaires plus élevés dans notre pays et nos pays voisins, Les données de la cellule de planifica-

tion des professions des soins de santé démontrent que 65% des spécialistes ont plus de 45 ans et que le pourcentage de médecins en provenance de l'étranger grandit progressivement (Figure 7). Le même constat est réalisé partout en Europe avec la perspective d'un remplacement insuffisant du nombre de chirurgiens.

FIGURE 7.

BEL	PR	Sexe		Age				Nationalité	
		N	% femme	% <45	% 45<60	% 60+	% 50+	% 65+	% N-BE
'04	753	5,98	45,15	45,15	9,69	35,06	2,39	1,99	0,80
'05	783	6,26	43,93	45,98	10,09	36,53	2,43	2,17	0,77
'06	781	6,27	40,97	47,50	11,52	39,05	3,20	2,05	0,90
'07	790	6,84	38,48	48,86	12,66	40,25	3,04	2,53	1,01
'08	809	7,29	37,70	49,57	12,73	41,41	3,34	3,09	0,99
'09	839	7,63	36,35	49,82	13,83	43,50	4,41	3,10	1,19
'10	843	7,59	34,76	52,08	13,17	45,43	4,98	3,20	1,30
'11	856	7,59	34,58	50,82	14,60	47,43	5,49	3,39	1,75
'12	855	7,60	34,74	49,24	16,02	49,59	5,73	3,74	2,34
'13	876	8,68	34,13	49,20	16,67	50,80	6,16	4,68	3,31
'14	877	9,58	32,61	50,17	17,22	52,57	6,27	5,70	4,45
'15	885	9,60	34,01	48,36	17,63	52,43	5,42	6,33	5,20
'16	896	9,93	34,93	46,65	18,42	52,46	6,14	7,48	6,14

Évolution des caractéristiques des médecins spécialistes en Chirurgie orthopédique actifs dans les soins de santé (PR) pour la Belgique, 2004-2016 (emprunté à PlanCad Médecins spécialistes en Chirurgie orthopédique 2004-2016, Cellule Planification des professions de soins de santé, Service Professions des soins de santé et pratique professionnelle, DG Soins de santé, SPF Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, septembre 2019; référence 3).

La charge de travail importante des aînés, entraînés à une époque où il n'existait pas de limite du temps de travail ni récupération des gardes, et leur profil de formation généraliste pluri-articulaire à un moment où notre spécialité n'avait pas encore connu l'explosion technologique à laquelle nous sommes actuellement confrontés, permettaient de faire face aux besoins de la population avec une qualité et un délai raisonnable. Le niveau de compétence nécessaire, actuellement, pour maîtriser les techniques chirurgicales et la réduction du temps de travail dans le cadre de la forma-

tion, conduit les plus jeunes à davantage s'orienter dans un secteur de la spécialité, où ils excellent sûrement, mais avec comme corolaire une moins grande polyvalence et une disponibilité plus réduite. Le maintien d'une continuité des soins pour l'activité non programmée en traumatologie et de compétences suffisantes dans différents secteurs de la spécialité représente dans ce cadre un défi. Ce choix de nos jeunes est, cependant, certainement un gage de qualité et de sagesse. Face au gap existant et qui ne manquera pas de s'aggraver, une mobilité apparaît au dépend de pays où les

conditions sont moins bonnes, fragilisant l'accès aux soins de ces populations. Rien ne peut s'y opposer au sein de l'union européenne avec la libre circulation des personnes. Le niveau de formation varie évidemment d'un pays à l'autre et il n'y a pas encore d'obligation européenne ni en Belgique de disposer d'une certification européenne en Orthopédie-Traumatologie (alors qu'elle est organisée pour nos spécialistes), garantissant un niveau de compétence plus homogène au sein des pays de l'Union.

Conclusion

La diminution du quota établi pour notre spécialité interpelle car elle expose notre population à connaître une raréfaction des soins, une moindre accessibilité et une baisse relative de qualité. Il nous paraît important de garantir un

niveau élevé de qualité de soins dans notre système en veillant à ne pas davantage affaiblir la force de travail nécessaire à la réalisation de ceux-ci, à soutenir la nécessité d'un socle européen commun minimal que pour travailler dans notre pays, par exemple par l'obtention de la certification européenne dans la spécialité. Nous ne pouvons attendre de nos jeunes chirurgiens qu'il sacrifie leur vie de famille pour combler le vide laissé par leurs aînés.

N'ont-ils pas raison en termes de qualité de soins que de considérer qu'il faut disposer de temps de repos et que pour bien prendre soins des autres, il convient de prendre soin de soi? Réduire leur nombre ne permettra pas de rencontrer les défis que notre population (et nous-mêmes comme futurs membres de cette communauté de retraités) souhaite que nous relevions : lui permettre de vieillir en bonne santé, en conservant son autonomie.

RÉFÉRENCES

1. OCDE (2020), « Beyond containment: Health systems responses to COVID-19 in the OECD », *OECD Policy Responses to Coronavirus (Covid-19)*, Éditions OCDE, Paris, <http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/beyond-containment-health-systems-responses-to-covid-19-in-the-oecd-6ab740c0/>.
2. OCDE (2015), « Nouvelles tendances des migrations internationales de médecins et d'infirmiers vers les pays de l'OCDE », dans *Perspectives des migrations internationales 2015*, Éditions OCDE, Paris, https://dx.doi.org/10.1787/migr_outlook-2015-6-fr.
3. OCDE (2019), « Recent trends in international mobility of doctors and nurses », dans *Recent Trends in International Migration of Doctors, Nurses and Medical Students*, Éditions OCDE, Paris, <https://dx.doi.org/10.1787/5ee49d97-en>.
4. EFORT White Book: Orthopaedics and Traumatology in Europe. J.A.N. Verhaar P. Kjærsgaard-Andersen D. Limb K-P Günther Th. Karachalios (Eds). https://www.efort.org/wp-content/uploads/2022/10/EFORT_WhiteBook_2022.pdf
5. PlanCad Médecins spécialistes en Chirurgie orthopédique 2004-2016, Cellule Planification des professions de soins de santé, Service Professions des soins de santé et pratique professionnelle, DG Soins de santé, SPF Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, septembre 2019.
- 6.

INNOVATIONS 2023 EN CHIRURGIE VASCULAIRE

La voie mTOR joue un rôle important dans le développement des malformations vasculaires. L'étude VASE, publiée récemment, confirme l'efficacité du sirolimus, un inhibiteur mTOR, dans les malformations vasculaires avec un taux d'efficacité de 85% et une bonne tolérance globale.

*Emmanuel Seront MD PhD¹, An Van Damme MD PhD², Julien Coulie MD³, Valérie Dekeuleneer MD³,
Miikka Vikkula MD PhD⁴, Laurence M Boon, MD PhD^{3,4}*

MOTS-CLÉS ► mTOR, sirolimus, TIE2, PIK3CA, malformation vasculaire, *in utero*

Vascular malformations in 2023:
Sirolimus confirms its efficacy and allows
treatment *in utero*

The mTOR pathway plays an essential role in the development of vascular malformations. A recently published VASE study confirms the efficacy of sirolimus, an mTOR inhibitor, in vascular malformations, with an efficacy rate of 85% and good overall safety.

KEYWORDS

mTOR, sirolimus, TIE2, PIK3CA, vascular malformation, *in utero*

SOMMAIRE

Malformations vasculaires en 2023 : le sirolimus confirme son efficacité et permet un traitement *in utero*

AFFILIATIONS

1. Institut Roi Albert II, Department of Medical Oncology, Cliniques universitaires St Luc, University of Louvain, Brussels, Belgium; VASCERN VASCA European Reference Centre
2. Institut Roi Albert II, Department of Pediatric Hematology & Oncology, Cliniques universitaires St Luc, University of Louvain, Brussels, Belgium
3. Division of Plastic Surgery, Cliniques universitaires St Luc, University of Louvain, Brussels, Belgium
4. Human Molecular Genetics, de Duve Institute, University of Louvain, Brussels, Belgium

CORRESPONDANCE

Dr Emmanuel Seront
Centre de malformations vasculaires congénitales
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

MALFORMATIONS VASCULAIRES EN 2023 : LE SIROLIMUS CONFIRME SON EFFICACITÉ ET PERMET UN TRAITEMENT *IN UTERO*

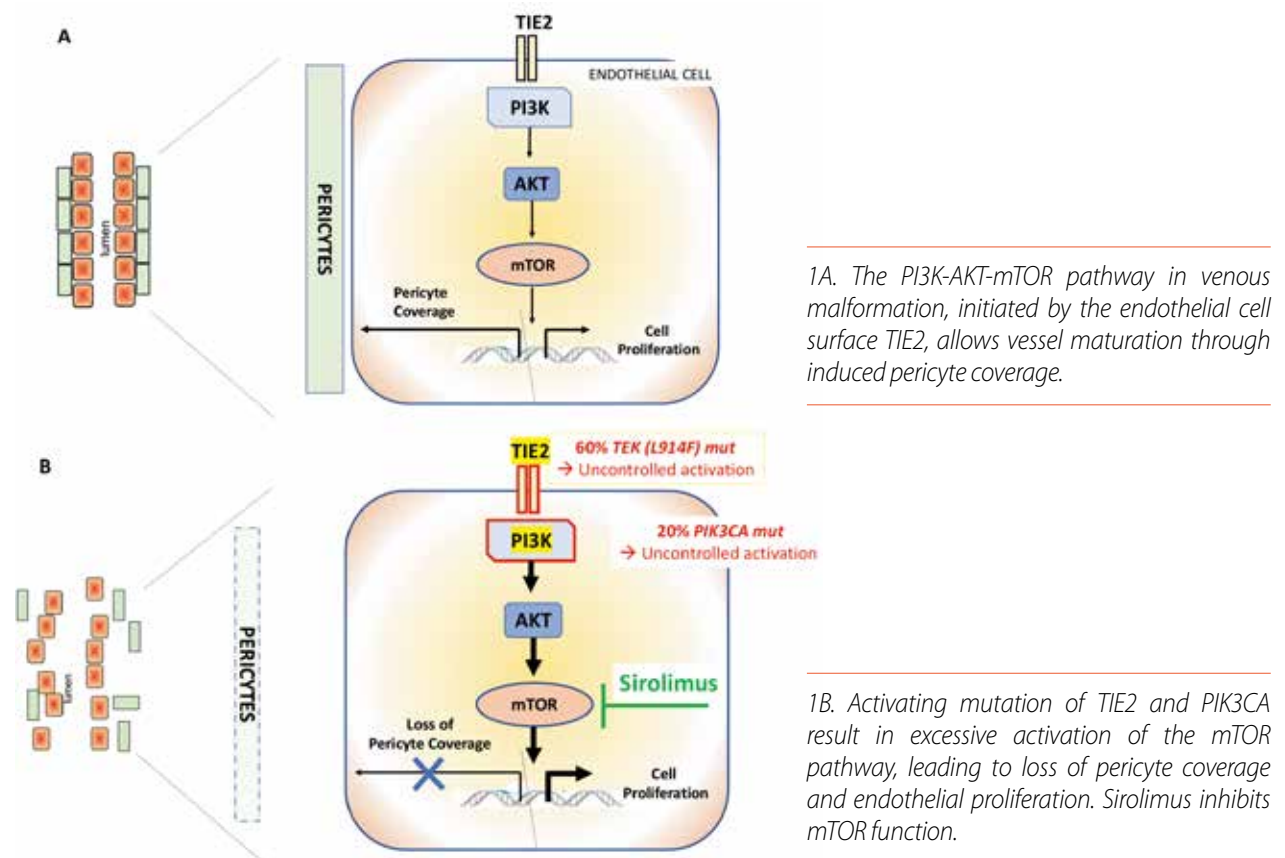
Introduction

Les malformations vasculaires résultant d’anomalie dans le développement du système vasculaire et lymphatique, sont classées en fonction du type de vaisseau atteint en malformation à flux lent (veineux, capillaire, lymphatique) ou à flux rapide (malformations artérioveineuses). Présentes à la naissance, elles s’étendent avec le temps et dégradent progressivement la qualité de vie, induisant divers symptômes tels que douleur (continue ou en crise), déformation, limitation fonctionnelle, saignements ou infection à répétition. Les options thérapeutiques comprennent la résection chirurgicale et la sclérothérapie, mais ces procédures sont rarement curatives ou parfois irréalisables chez les patients présentant des lésions étendues et infiltrantes (1).

Malformations vasculaires au niveau moléculaire

L’équilibre vasculaire est régi par le récepteur TIE2 situé à la surface endothéliale, initiant l’activation de la cascade PI3K-AKT-mTOR. Une mutation activatrice de TIE2 est retrouvée dans 60% des malformations veineuses (MVs) ; une mutation *PIK3CA*, encodant PI3K, est retrouvée dans 20% des MVs et 80% des malformations lymphatiques (MLs). Ces mutations, le plus souvent somatiques, entraînent une prolifération anarchique des cellules endothéliales et un détachement des péricytes via une activation excessive de AKT et mTOR (Figure 1A et B). Un inhibiteur mTOR, le sirolimus (ou rapamycine) a montré une efficacité prometteuse dans le traitement des malformations vasculaires à flux lent (2-3).

FIGURE 1.

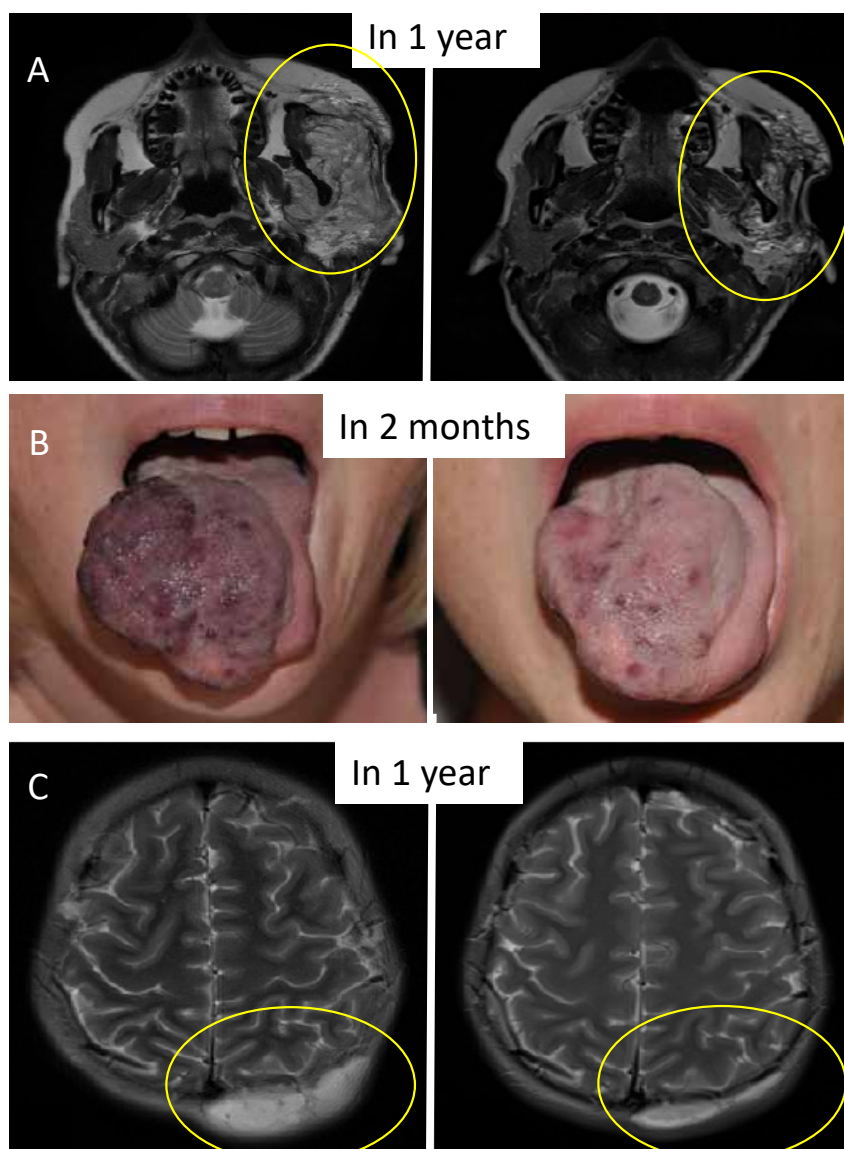


Confirmation de l'efficacité du sirolimus dans l'étude VASE

Nous avons débuté en 2016 une étude prospective multicentrique de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité du sirolimus chez des patients atteints de malformations vasculaires à flux lent complexes et réfractaires aux traitements standards (EudraCT 2015-001703-32). En novembre 2023, nous avons publié dans le *JCI insight* les résultats concernant les 132 premiers patients (31 enfants et 101 adultes) (4). Le sirolimus a démontré une efficacité chez 85% de ces patients, permettant une amélioration significative de la douleur, de la limitation fonctionnelle, des suintements, des infections et/ou des saignements (Figure 2). Au-delà de cette efficacité globale, s'ajoutent :

- 70 % des patients ont signalé une amélioration des symptômes dès le premier mois de traitement. Dans les premiers mois, cependant, 20 % des patients peuvent décrire une détérioration transitoire de leurs symptômes, soulignant l'importance d'éviter un arrêt prématuré de la sirolimus.
- Le sirolimus a permis la réalisation d'une chirurgie ou d'une sclérothérapie chez 20 % des patients initialement jugés inéligibles à de telles traitements.
- Le sirolimus était administré pour une durée de 2 ans mais pouvait être repris en cas de résurgence des symptômes ; seulement un tiers des patients ont repris la sirolimus.
- Une mutation *PIK3CA* semble être associée à une réponse plus rapide au sirolimus.

FIGURE 2. Evolution of venous malformations (VM) on sirolimus. (A) left cheek VM; (B) tongue VM; (C) occipital VM.



Sécurité du sirolimus

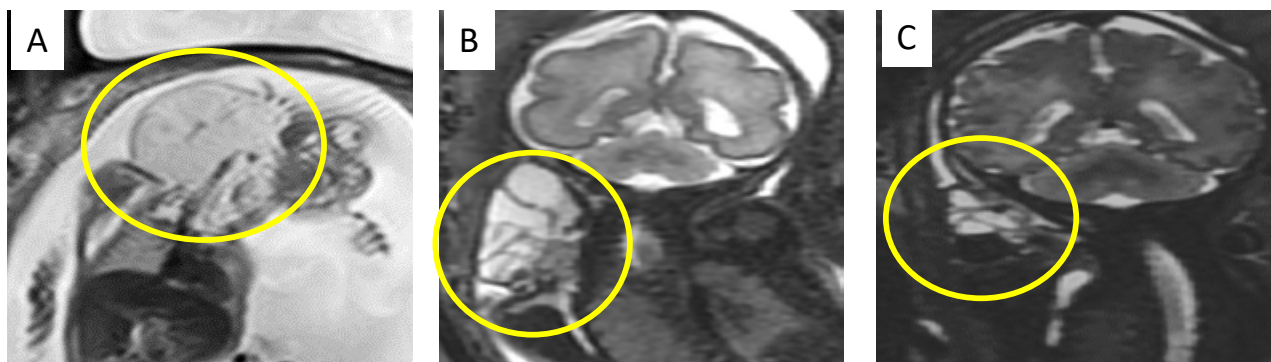
Tant cette étude VASE que les autres études de phase II ont montré que le sirolimus était bien toléré, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Les effets secondaires les plus fréquents comprennent fatigue, mucite, diarrhée, maux de tête et éruption cutanée ; ils sont en général légers, de courte durée et facilement gérables. Aucun phénomène lié à une immunosuppression n'a été observé, en particulier aucun cas d'infection par *Pneumocystis Carinii* n'a été rapporté (en l'absence de prophylaxie). De plus, nous observons les premiers cas de grossesse survenant dans le cadre de cette étude, suggérant le peu d'impact du sirolimus sur la fertilité (2-4).

Premier cas de traitement in utero par sirolimus

Nous avons récemment publié dans le *Nature Cardiovascular Research* un traitement *in utero* d'une malformation

lymphatique fœtale par du sirolimus *per os* administré à la mère très tôt dans la grossesse, de la 22^e semaine à la 39^e semaine [35] ?. La décision de commencer le sirolimus a été motivée par la compression des voies respiratoires par la malformation. Le sirolimus a permis une diminution rapide du volume de la malformation dans les trois semaines suivant le début du traitement (Figure 3). Il est important de noter qu'aucun retard de croissance intra-utérin n'a été observé, et que l'accouchement s'est déroulé sans complication. Après la naissance, le sirolimus a dû être rapidement réintroduit en raison d'une croissance rapide de la malformation lymphatique. L'enfant a bénéficié d'une résection chirurgicale subtotale de sa malformation lymphatique cervicale à l'âge de 15 mois. Maintenant âgée de 6 ans, elle a présenté un développement normal et ne requiert pas de traitement particulier. Cette expérience ouvre la voie à l'optimisation de la prise en charge des malformations vasculaires aux tout premiers stades de la progression naturelle de la maladie (5).

FIGURE 3. Antenatal evolution of a lymphatic malformation in the foetus (yellow circle) treated with sirolimus given to the mother



- A) 21 weeks of pregnancy (before sirolimus initiation)
 B) On sirolimus, at 29 weeks of pregnancy
 C) On sirolimus, at 34 weeks of pregnancy

En conclusion

À travers l'essai VASE, le sirolimus devient le nouveau traitement standard des malformations vasculaires à flux lent, réduisant les symptômes et améliorant la qualité de vie. Le sirolimus ouvre la voie à d'autres options thérapeutiques

qui étaient initialement considérées comme irréalisables. De plus, étant bien toléré, il peut facilement être administrés à des enfants, sans crainte d'effet immunosuppresseur.

RÉFÉRENCES

1. Queisser A, *et al.* Genetic basis and therapies for vascular anomalies. *Circ Res.* 2021;129(1):155–173.
2. Boscolo E, *et al.* Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3491–3504.
3. Hammer J, *et al.* Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):191.
4. Seront E, *et al.* Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. *JCI Insight.* 23;8(21):e173095
5. Seront, E., Biard, J.M., Van Damme, A. *et al.* A case report of sirolimus use in early fetal management of lymphatic malformation. *Nat Cardiovasc Res.* 2, 595–599 (2023).

INNOVATIONS 2023 EN ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

L'année 2023 a été riche en nouveautés dans les domaines de la diabétologie, des maladies métaboliques et de l'endocrinologie. En diabétologie, les recommandations de prise en charge des maladies cardiovasculaires (MCV) chez les patient(e)s atteint(e)s de diabète de type 2 ont été révisées, et un nouvel algorithme d'estimation du risque CV en prévention primaire a été proposé. Par ailleurs, les patient(e)s atteint(e)s de diabète sucré qui remplissent les critères de convention de catégorie B, peuvent bénéficier du remboursement intégral d'un système de mesure continue du glucose interstitiel par capteur sous-cutané. L'utilisation à grande échelle des agonistes du récepteur au GLP-1 pour la prise en charge thérapeutique de l'obésité est sûrement une nouveauté de l'année 2023. Dans le domaine des pathologies endocriniennes, de nouvelles recommandations internationales sur le traitement des prolactinomes ont été publiées, et les recommandations de 2016 concernant la prise en charge des incidentalomes surrénaliens de la Société Européenne d'Endocrinologie (ESE) en partenariat avec le Réseau Européen d'Etude des Tumeurs Surréna-liennes (ENSAT) ont été actualisées.

Fabian O. Lurquin, Stefan Matei Constantinescu, Raluca Maria Furnica, Michel P. Hermans, Audrey Loumaye, Dominique Maiter, Laura Orioli, Vanessa Preumont, Jean-Paul Thissen, Orsalia Alexopoulou

MOTS-CLÉS ► Diabète sucré, risque cardiovasculaire, glucométrie en continu, analogues du GLP-1, obésité, prolactinome, incidentalome surrénalien

Innovations in 2023 in Endocrinology and Diabetes

In 2023 there were numerous groundbreaking developments in diabetes, metabolic diseases and endocrinology. In the field of diabetes, recommendations for managing cardiovascular diseases (CVDs) in patients with Type 2 diabetes were revised, and a new algorithm for estimating cardiovascular risks in primary prevention was introduced. In addition, patients with diabetes mellitus eligible for a category B convention may claim full reimbursement for a continuous interstitial glucose measurement system using a subcutaneous sensor. The widespread use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for the therapeutic management of obesity was a notable feature of 2023. In the field of endocrine pathologies, new international guidelines on prolactinoma treatment have been published. Moreover, the 2016 recommendations on the management of adrenal incidentalomas, issued by the European Society of Endocrinology (ESE) in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), have been updated.

KEYWORDS

Diabetes mellitus, cardiovascular risks, continuous glucose monitoring, GLP-1 analogues, obesity, prolactinoma, adrenal incidentaloma

SOMMAIRE

Recommandations de l'ESC 2023 – SCORE2-Diabetes

Fabian O. Lurquin, Michel P. Hermans

Remboursement de la mesure continue du glucose interstitiel par capteur chez les patients conventionnés du groupe B

Fabian O. Lurquin, Audrey Loumaye, Laura Orioli, Michel P. Hermans, Vanessa Preumont

Les agonistes du récepteur du GLP-1 : un « game changer » dans le traitement de l'obésité ?

Jean-Paul Thissen, Audrey Loumaye

Nouveautés 2023 pour le traitement des tumeurs hypophysaires à prolactine

Stefan Matei Constantinescu, Loïc De Nijs, Edouard Fomekong, Dominique Maiter, Orsalia Alexopoulou

Mise à jour des recommandations de la Société Européenne d'Endocrinologie sur la prise en charge des incidentalomes surrénaliens

Raluca Maria Furnica, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou

AFFILIATIONS

Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pre Orsalia Alexopoulou
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

RECOMMANDATIONS DE L'ESC 2023 – SCORE2-DIABETES

Fabian O. Lurquin, Michel P. Hermans

Les recommandations de prise en charge des maladies cardiovasculaires (MCV) chez les patients atteints de diabète de type 2 (T2DM) ont récemment été révisées avec notamment la présentation d'un nouvel algorithme d'estimation du risque CV en prévention primaire.

Ce nouvel outil, appelé SCORE2-Diabetes, a été élaboré afin d'estimer plus précisément le risque CV à 10 ans chez le patient T2DM entre 40 et 69 ans en prévention primaire d'un événement CV fatal ou non (infarctus myocardique & AVC) & d'une atteinte sévère d'organes-cibles (TOD, *target organ damage*)^{*}. Cet algorithme, modélisé de la même manière que SCORE2 introduit en 2021, permet l'estimation du risque CV primaire chez les patients diabétiques avec l'introduction de variables spécifiques : durée du diabète, hémoglobine glyquée et filtration glomérulaire selon CKD-EPI, combinées aux facteurs de risque CV majeurs : âge, pression artérielle systolique, tabagisme et non-HDL-cholestérol (1).

À l'instar de SCORE2 (et SCORE2-OP pour personnes âgées), SCORE2-Diabetes intègre le non-HDL-C, introduit officiellement dans les recommandations en 2021 par l'ESC comme élément essentiel et indépendant dans l'évaluation du risque CV et objectif thérapeutique. Le non-HDL-C (calculé comme cholestérol total – HDL-cholestérol) reflète le risque résiduel lié au LDL-C auquel s'ajoute celui attribuable aux autres lipoprotéines porteuses d'apoB₁₀₀, même lorsque le LDL-C est à l'objectif. Son utilisation est particulièrement pertinente chez les patients atteints de T2DM ou de syndrome métabolique. Le non-HDL-C incorpore à la fois le risque lié aux LDLs et le sur-risque imputable au cholestérol transporté par les lipoprotéines riches en triglycérides, notamment les VLDL et IDL, dénommé remnant cholestérol (calculé comme cholestérol total – HDL-cholestérol – LDL-cholestérol) (2,3). Des directives internationales préconisent le non-HDL-C en tant qu'objectif thérapeutique secondaire après le LDL-C, mettant en avant sa contribution cruciale aux dyslipidémies communes (4).

SCORE2-Diabetes remplace par conséquent le score ADVANCES et le modèle DIAL recommandés en 2021 pour définir le risque CV en prévention primaire (maladie CV

et complication microvasculaire sévère) chez les patients T2DM. Ces calculateurs présentaient quelques limitations d'applicabilité aux populations européennes. SCORE2-Diabetes apporte comme nouveautés par rapport aux recommandations 2019/2021 une stratification plus précise du risque des diabétiques en prévention primaire d'événement CV & d'un TOD sévère. Il est recommandé chez les patients de 40 à 69 ans avec T2DM sans maladie CV athéromotique avérée & sans TOD sévère d'évaluer leur risque CV à 10 ans en utilisant l'algorithme SCORE2-Diabetes.

Certains patients ne remplissant pas les critères de très haut risque CV mais qui selon leur score ont un risque >20% de développer un événement CV dans la décennie à venir seront dès lors reclassés à très haut risque. Les cibles thérapeutiques lipidiques seront les mêmes pour ces patients que les patients en prévention secondaire (LDL-C <55 mg/dL, non-HDL-C <85 mg/dL, apoB₁₀₀ <65 mg/dL).

Les recommandations de l'ESC 2023 de prise en charge des maladies CV chez le patient T2DM invitent désormais le cardiologue au dépistage des TOD gluco-dépendantes, en particulier la maladie rénale chronique. Parallèlement, ces mêmes recommandations proposent aux diabéto-logues & médecins généralistes de rechercher systématiquement une insuffisance cardiaque par l'anamnèse, l'examen clinique et surtout par le dosage de peptides natriurétiques.

Enfin, une recommandation de classe 1A s'applique désormais à l'utilisation de la finérénone chez les diabétiques avec atteinte rénale avérée.

Un abord horizontal de la part des différents spécialistes dans l'approche thérapeutique du diabète est vivement encouragé. L'avènement des thérapies pléiotropes telles les inhibiteurs SGLT2 et agonistes du récepteur au GLP1 a logiquement fait évoluer la pratique médicale en invitant le praticien à penser et à appréhender la prise en charge du diabète de manière plus holistique.

* TOD - Atteinte sévère d'un organe-cible : i) IRC 3a avec une microalbuminurie A2 selon la classification KDIGO (eGFR = 45-59 mL/min/1.73m² et un rapport albuminurie-créatininurie (ACR = 30-300 mg/g), ii) IRC ≥3a (eGFR <45) indépendamment de l'ACR, iii) macroalbuminurie (ACR >300), iv) triple atteinte microvasculaire : néphropathique, rétinopathique et neuropathique.

RÉFÉRENCES

1. Marx N, Federici M, Katharina Schütt, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, *et al.*, ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J.* 14 October 2023; Volume 44, Issue 39: 4043–4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
2. Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes: a population-based prospective cohort study *Diabetologia.* 2023 Dec;66(12):2238-2249.
3. 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.
4. Vikrama R, Aguiar C, Alsayed N, Chibber Y, ElBardawi H, Ezhov M, *et al.* Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis* 2023;383:117312.

REMBOURSEMENT DE LA MESURE CONTINUE DU GLUCOSE INTERSTITIEL PAR CAPTEUR CHEZ LES PATIENTS CONVENTIONNÉS DU GROUPE B

Fabian O. Lurquin, Audrey Loumaye, Laura Orioli, Michel P. Hermans, Vanessa Preumont

Les patient(e)s atteints de diabète sucré qui remplissent les critères de Convention de catégorie B peuvent bénéficier depuis le 1^{er} juillet 2023 du remboursement intégral de systèmes de mesure continue du glucose interstitiel par capteur (selon un scanning intermittent, connu sous l'expression système flash d'auto-surveillance – isCGM, FreeStyle Libre 2 ou selon un système de transmission en continu - rtCGM, Dexcom One) (1).

Ces patient(e)s présentent :

- un diabète de type 2 (T2DM) ou d'autres formes de diabète et ont besoin, pour la gestion de leur glycémie, d'un traitement complexe comportant un minimum de 3 injections quotidiennes d'insuline;
- un diabète de grossesse, traité par insuline;
- un diabète secondaire à une transplantation d'organe;
- un diabète traité par insuline chez un(e) patient(e) en dialyse rénale;
- un diabète sucré traité par insuline et/ou par d'autres médicaments hypoglycémiantes injectables avec désir de grossesse.

Un nombre défini de capteurs leur sera accordé sur une période d'un an. Cette Convention est renouvelable chaque année pour autant qu'ils/elles remplissent les critères de la Convention.

Il existe peu d'études randomisées contrôlées (RCT) ayant exploré l'efficacité de ces systèmes dans ces populations. L'on constate par exemple un taux d'événements hypoglycémiques inférieur avec ce type de technologie en compa-

raison à la méthode standard (i.e. contrôle glycémique capillaire) dans une population de T2DM avec antécédent d'infarctus du myocarde récent. Le délai d'obtention d'un équilibre glycémique satisfaisant était également réduit sous isCGM (2). Hors critères de Convention de catégorie B cette fois, l'étude IMMEDIATE a montré que, chez les patient(e)s T2DM non traité(e)s à l'insuline, l'utilisation d'isCGM est associée à une amélioration des paramètres glycémiques par rapport à un groupe contrôle ne pratiquant aucune glucométrie (3).

Alors que l'utilisation de ces technologies s'est montrée déterminante dans le diabète de type 1 en condition gravidique, un récent RCT n'a pas montré de bénéfices en termes de critères d'évaluation obstétricaux sous isCGM en comparaison à la méthode de mesure capillaire traditionnelle dans le suivi d'un diabète gestationnel (4).

En revanche, ces technologies améliorent incontestablement la qualité de vie des utilisateur(trice)s. La peur des hypoglycémies et la charge mentale globale que représente la gestion quotidienne du traitement du diabète sont significativement atténuées (5). Ces technologies sont une alternative chez les patient(e)s plus âgé(e)s et plus fragiles, à risque accru d'hypoglycémies.

De études longitudinales à plus grande échelle et avec des suivis prolongés sont attendues pour évaluer les éventuels bénéfices cardiovasculaires, métaboliques et obstétricaux que ces technologies peuvent apporter à plus long terme dans les populations précitées. Pour n'en citer qu'une, évoquons l'étude MAGIC-T2D à laquelle participe le

service d'Endocrinologie & de Nutrition des CUSL. Il s'agit d'une étude multicentrique belge, visant notamment à évaluer les bénéfices en termes de contrôle métabolique

et de qualité de vie de la mise en place d'un CGM chez les patient(e)s T2DM traité(e)s par multi-injections (convention B1 ou équivalents hors convention).

RÉFÉRENCES

1. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/soins-de-sante-cout-et-remboursement/maladies/maladies-endocriniennes-et-metaboliques/diabete-intervention-dans-les-couts-du-suivi-des-adultes-dans-un-centre-specialis>
2. Ajjan RA, Heller SR, Everett CC, Vargas-Palacios A, Higham R, Sharples L, *et al.* Multicenter Randomized Trial of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Individuals with Type 2 Diabetes and Recent-Onset Acute Myocardial Infarction: Results of the LIBERATES Trial. *Diabetes Care.* 2023 Feb 1;46(2):441-449.
3. Aronson R, Brown RE, Chu L, Bajaj HS, Khandwala H, Abitbol A, *et al.* Impact of flash glucose Monitoring in pEople with type 2 Diabetes Inadequately controlled with non-insulin Antihyperglycaemic Therapy (IMMEDIATE): A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Apr;25(4):1024-1031.
4. Lai M, Weng J, Yang J, Gong Y, Fang F, Li N, *et al.* Effect of continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose in gestational diabetes patients with HbA1c<6%: a randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 19;14:1174239.
5. Klupa T, Czupryniak L, Dzida G. *et al.* Expanding the Role of Continuous Glucose Monitoring in Modern Diabetes Care Beyond Type 1 Disease. *Diabetes Ther.* 14, 1241–1266 (2023).

LES AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP-1 : UN « GAME CHANGER » DANS LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ ?

Jean-Paul Thissen, Audrey Loumaye

Le GLP-1 et les molécules qui en sont dérivées (appelées agonistes du récepteur du GLP-1 ou GLP-1RAs), ont été reconnues comme molécules de l'année 2023 par le journal *Science*.

Initialement développés pour le traitement du diabète sucré de type 2, les GLP-1RAs ont ensuite été étudiés dans la prise en charge de l'obésité. Leur intérêt tient surtout à l'ampleur de la perte de poids obtenue, qui peut atteindre 20% voire 25% avec les molécules en cours de développement. Il s'agit d'une perte de poids jamais observée avec les autres traitements médicaux de l'obésité et qui se rapproche de celle induite par la chirurgie bariatrique, qui est en moyenne de 30%. La perte de poids résulte quasi exclusivement d'un effet satiétogène secondaire à la stimulation du GLP1-R au niveau de l'hypothalamus. Outre la perte de poids, ces molécules ont montré un effet bénéfique sur la plupart des comorbidités associées à l'obésité. C'est notamment le cas pour le (pré)diabète sucré, mais aussi la maladie du foie associée à un dysfonctionnement métabolique, le syndrome des apnées du sommeil et dans une moindre mesure, la dyslipidémie athérogène et l'hypertension artérielle. De plus, chez des patients en obésité mais non diabétiques en prévention secondaire, le Sémaglutide 2.4 mg (Wegovy®) a montré une réduction de 20% des événements cardiovasculaires (1). Enfin, la

sécurité des GLP-1RAs, du moins les plus anciens qui ne ciblent que le récepteur du GLP-1 a été établie, même si plusieurs incertitudes sur leur utilisation à très long terme demeurent. Les effets secondaires les plus fréquents sont essentiellement digestifs, rarement sérieux et souvent transitoires (nausées, vomissements, parfois constipation ou diarrhées). Les effets secondaires graves sont beaucoup plus rares (pancréatite, lithiase biliaire et cholécystite) et peuvent également être favorisés par la perte de poids elle-même. L'utilisation à grande échelle de ces molécules en particulier le Sémaglutide (Ozempic® ou Wegovy®) a conduit à mettre en évidence des problèmes plus rares encore notamment une gastroparésie, potentiellement responsable de fausse déglutition dans le contexte opératoire. Plus récemment, l'attention a été attirée par le risque d'idées suicidaires, de perte de cheveux, et de cancer thyroïdien avec ces molécules (2). Ces risques sont actuellement évalués par les agences sanitaires.

Les développements récents ont conduit à la mise au point de double-agonistes (agonistes des récepteurs du GLP-1 et du GIP), en l'occurrence le Tirzepatide (Mounjaro® ou Zepbound®) dont les effets tant sur le poids que sur le diabète sont supérieurs à ceux obtenus avec les agonistes ciblant uniquement le GLP-1R (3). Des triple-agonistes ciblant les récepteurs du GLP-1 et du GIP mais

aussi du glucagon sont à l'étude et semblent particulièrement efficaces sur la perte de poids (4). Parallèlement, les recherches actuelles visent à développer des molécules à prise orale et des formules retardées injectables pour stimuler le GLP-1R (5). Ces avancées devraient permettre une meilleure adhérence thérapeutique et un moindre coût, conditions nécessaires à une utilisation à long terme de cette classe de molécules.

La mise à disposition de ces médicaments soulève de nombreuses questions, notamment celle du coût et d'un éventuel remboursement, d'autant qu'à l'instar d'autres affections chroniques, le traitement de l'obésité doit se

concevoir à long terme. En outre, ne peut-on pas craindre que le traitement hygiéno-diététique (« lifestyle ») tout comme la prévention primaire de l'obésité et d'autres affections liées à une alimentation malsaine (par exemple, le cancer) ne soient délaissés? Quelle sera la place de ces molécules par rapport à la chirurgie bariatrique? Enfin, les bénéfices et les risques de l'utilisation de ces molécules à très long terme ne sont pas encore connus. Même si toutes ces questions méritent d'être adressées, il n'en demeure pas moins, qu'après des décennies d'échecs, un changement de paradigme se dessine dans la prise en charge de l'obésité.

RÉFÉRENCES

1. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, *et al.* SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023; 14;389(24):2221-2232
2. Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA.* 2023; Dec 12;330(22):2140-2142.
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022; Jul 21;387(3):205-216.
4. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, *et al.* Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 2023.
5. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, *et al.*; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med* 2023; Sep 7;389(10):877-888.

NOUVEAUTÉS 2023 POUR LE TRAITEMENT DES TUMEURS HYPHYSAIRES À PROLACTINE

Stefan Matei Constantinescu, Loïc De Nijs, Edouard Fomekong, Dominique Maiter, Orsalia Alexopoulou

L'année 2023 a été marquée en endocrinologie par la publication des nouvelles recommandations internationales (1) sur le traitement des prolactinomes, tumeurs hypophysaires les plus fréquentes (prévalence 1/2000). Les prolactinomes ont une prédilection féminine (5-10 femme/1 homme) et une présentation initiale différente selon le sexe, avec des tumeurs au diagnostic souvent plus petites chez les femmes (<1 cm, galactorrhée, oligoaménorrhée) et plus volumineuses chez les hommes (>1 cm, dysfonction érectile, amputation champ visuel). La cabergoline (agoniste des récepteurs D2 de la dopamine) reste le traitement de choix, avec 80-90% d'efficacité sur la sécrétion de prolactine et la taille tumorale et des effets secondaires chez 10-20% des patients (nausées, hypotension). Trois éléments nouveaux des guidelines méritent plus de précisions.

Tout d'abord, pour les patientes jeunes (<30 ans par exemple), avec une tumeur hypophysaire non invasive (Knosp 0 ou 1), et/ou qui ont un souhait de grossesse

rapide et/ou qui présentent des comorbidités psychiatriques avec nécessité de prendre des médicaments antidopaminergiques, la chirurgie par voie trans-sphénoïdale est proposée en première instance. Ce positionnement de la chirurgie en première ligne, en alternative à la cabergoline a été proposé suite à la publication d'une étude française (2) montrant d'excellents résultats (81% de guérison à 5 ans) dans ces cas bien sélectionnés, de petites tumeurs bien délimitées et non invasives, et après présentation des différentes alternatives aux patientes, épargnant ainsi la prise de cabergoline pendant souvent plusieurs années.

En effet, malgré son efficacité de plus de 90%, le traitement médical doit souvent être continué pendant plusieurs années, et les rémissions à l'arrêt du traitement sont minoritaires (+30% des patientes à long terme avant la ménopause). Le service d'Endocrinologie & Nutrition des CUSL mène actuellement une étude prospective sur le succès

de l'arrêt de la cabergoline dans des cas bien sélectionnés afin de répondre à cette question.

Les recommandations insistent ensuite sur la création de centres d'excellence en maladies hypophysaires, pour une prise en charge systématisée aux mains de chirurgiens et d'endocrinologues expérimentés. Des critères précis ont été mis en avant par l'Endocrine Society cette année (3) pour définir ces centres comme la réalisation d'au moins 50 chirurgies hypophysaires par an, le suivi chronique d'au moins 850 patients avec pathologies hypophysaires et la présence de plusieurs endocrinologues impliqués dans la recherche clinique sur ce sujet, critères remplis actuellement par les cliniques universitaires Saint-Luc.

Enfin les troubles du comportement de type impulsivité ont été clairement attribués à la cabergoline (par un effet

possible sur les récepteurs D3 de la dopamine dans le système limbique), touchant environ 10-15% des patients. Cela peut se manifester par de l'hypersexualité, des jeux d'argent pathologiques, ou des achats compulsifs. Ces troubles, souvent non diagnostiqués car sous-estimés ou cachés par les patients, peuvent avoir des conséquences néfastes sur la vie sociale et familiale. L'arrêt du traitement par agoniste dopaminergique permet généralement la résolution rapide de ces comportements pathologiques. Le service a lancé une étude prospective d'évaluation des comportements impulsifs en collaboration avec le Pr Pierre Maurage (neuropsychologue à l'UCLouvain) et recrute activement des nouveaux patients souffrant de prolactinome pour les évaluer avant et pendant traitement à la cabergoline.

RÉFÉRENCES

1. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, *et al.* Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19(12): 722-40.
2. Baussart B, Villa C, Jouinot A, *et al.* Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2021; 185(6): 783-91.
3. Giustina A, Uygur MM, Frara S, *et al.* Pilot study to define criteria for Pituitary Tumors Centers of Excellence (PTCOE): results of an audit of leading international centers. *Pituitary.* 2023; 26(5): 583-96.

MISE À JOUR DES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE D'ENDOCRINOLOGIE SUR LA PRISE EN CHARGE DES INCIDENTALOMES SURRÉNALIENS

Raluca Maria Furnica, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou

Un incidentalome surrénalien est une masse surrénalienne, supérieure à 1 cm de grand axe, découverte fortuitement lors d'un examen radiologique de l'abdomen réalisé pour une autre indication. Ces dernières années, en raison des progrès technologiques de l'imagerie et de l'augmentation de tels examens, cette entité est devenue de plus en plus fréquente. La prévalence actuelle des incidentalomes surrénaliens est d'environ 3% dans les séries radiologiques et augmente avec l'âge (10% chez les personnes de plus de 80 ans) (1,2).

Les recommandations concernant la prise en charge des incidentalomes surrénaliens de la Société Européenne d'Endocrinologie (ESE) en partenariat avec le Réseau Européen d'étude des tumeurs surrénaliennes (ENSAT) de 2016 (3) ont été actualisées en 2023 (4) et s'articulent autour de 4 points principaux.

1. Guider le clinicien dans l'évaluation du risque de malignité d'un incidentalome surrénalien

- a) Une masse surrénalienne homogène avec une densité spontanée inférieure à 10 UH peut être considérée comme bénigne, indépendamment de sa taille, et un suivi par imagerie n'est pas nécessaire.
- b) Lorsqu'une masse homogène présente une densité spontanée entre 10 et 20 UH, la taille doit être prise en compte : si elle mesure moins de 4 cm, il est recommandé de réaliser une imagerie complémentaire, pour éviter des imageries répétées au cours du suivi; si elle mesure plus de 4 cm avec une densité spontanée supérieure à 20 UH, il est suggéré de prévoir une exérèse chirurgicale de la tumeur. Dans les autres cas intermé-

diaires, il est recommandé de discuter de la prise en charge en réunion multidisciplinaire et de réaliser des examens complémentaires.

2. Guider le clinicien dans la réalisation du bilan hormonal

- a) Il est recommandé de réaliser un test de freinage à la Dexaméthasone 1 mg (DEX) chez tous les patients porteurs d'un incidentalome surrénalien.
- b) Le diagnostic de MACS (« Mild Adrenal Cortisol Secretion », nouvelle terminologie remplaçant le terme « sécrétion autonome de cortisol ») est confirmé lorsque le cortisol matinal post-DEX est supérieur à 50 nmol/l, sans aucune autre stratification basée sur le degré de non-suppression du cortisol. Dans ces cas, la sécrétion de cortisol ACTH-indépendante doit être confirmée par un dosage d'ACTH.
- c) Le dosage des métanéphrines plasmatiques ou urinaires doit être réalisé afin d'exclure un phéochromocytome devant toute lésion hétérogène avec une densité spontanée supérieure à 10 UH.
- d) En cas de HTA et/ou hypokaliémie le dosage de la rénine et de l'aldostérone est recommandé.
- e) En cas de masse surrénalienne suspecte de malignité, il est suggéré de doser les stéroïdes sexuels et les précurseurs de la stéroïdogenèse.

3. Guider le clinicien à cibler les patients nécessitant une prise en charge chirurgicale

- a) L'indication chirurgicale doit se discuter en réunion multidisciplinaire et la prise en charge chirurgicale doit être réalisée par un chirurgien expert.
- b) Lorsqu'un patient présente un incidentalome unilatéral, asymptomatique, non fonctionnel, avec les critères de bénignité radiologique, il est recommandé de ne pas opérer.
- c) Une surrénalectomie minimale invasive est préconisée pour une tumeur unilatérale avec excès hormonal et

pour une masse surrénalienne suspecte de malignité sans une invasion locale mesurant moins de 6 cm. En cas de masse surrénalienne suspecte de malignité et d'invasion locale, une surrénalectomie par laparotomie devrait être proposée. Si la tumeur mesure plus de 6 cm mais sans invasion locale, l'approche chirurgicale devrait être individualisée.

- d) Dans le cadre d'une MACS, la prise en charge chirurgicale peut se discuter en cas de tumeur unilatérale chez un patient ayant des comorbidités (diabète, HTA, dyslipidémie, fractures vertébrales).

4. Guider le clinicien dans le cas particulier d'incidentalomes bilatéraux

- a) Lors de la découverte d'incidentalomes bilatéraux, la démarche diagnostique est la même que pour un incidentalome unilatéral.
- b) Le dosage de la 17-hydroxy-progesterone est recommandé pour exclure le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales.
- c) La maladie bilatérale peut être classée en quatre catégories : hyperplasie (macronodulaire) bilatérale; adénomes surrénaliens bilatéraux; masses surrénaliennes morphologiquement similaires mais non adénomateuses; masses surrénaliennes morphologiquement différentes. La cause la plus fréquente de lésions surrénaliennes bilatérales est l'hyperplasie primitive macronodulaire des surrénales, responsable d'une sécrétion autonome de cortisol ou d'un syndrome de Cushing franc. Une consultation spécialisée pour dépistage génétique à la recherche de variants pathogènes pouvant être responsables de l'hyperplasie primitive macronodulaire des surrénales (*ARMCS*, *KDM1A*) doit être proposée à ces patients.
- d) Chez les patients ayant des métastases bilatérales, un lymphome, une maladie inflammatoire infiltrante et des hémorragies, un test de dépistage de l'insuffisance surrénale doit être envisagé.

RÉFÉRENCES

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, *et al.* Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:273-285.
2. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, *et al.* Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(4):298-302
3. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, *et al.* Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34.
4. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, *et al.* European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023; 20:189(1):G1-G42.



Roche

Doing now what
patients need next.

www.roche.be

INNOVATIONS 2023 EN HÉMATOLOGIE

Myélofibrose, Myélome Multiple, Anticorps anti-PF4, Hémophilie Acquisse, Fer Intraveineux et Thrombopénie Auto-Immune Réfractaire

La myélofibrose est une néoplasie myéloproliférative dont la survie reste médiocre. Elle se manifeste surtout par une anémie, une splénomégalie, des symptômes constitutionnels, des douleurs osseuses et de la cachexie. Le seul traitement curatif est l'allogreffe de cellules souches périphériques. Malheureusement, l'allogreffe reste associée à un risque de décès et de morbidité non trivial. Les inhibiteurs de JAK2 permettent de diminuer la taille de la rate et de réduire les symptômes chez ces patients. Les 2 inhibiteurs de JAK2 les plus récents (pacritinib et momelotinib) peuvent en plus avoir un bénéfice érythroïétique.

Malgré les avancées thérapeutiques réalisées dans la prise en charge du myélome, cette maladie reste incurable, en grande partie suite à l'émergence de clones tumoraux résistants. L'immunothérapie fait partie des avancées majeures observées ces dernières années. En première ligne, l'ajout d'anticorps monoclonaux modifie le devenir des patients éligibles à la greffe, en leur offrant des possibilités de contrôle à long terme de leur affection. En rechute, les anticorps bispécifiques et les CAR-T génèrent des résultats impressionnants en termes de survie et de contrôle de la maladie résiduelle, un véritable espoir pour ces patients réfractaires aux traitements conventionnels. Ce sont ces 2 pôles qui seront abordés dans cet article.

Face à tout patient présentant une thrombose veineuse et/ou artérielle associée à une thrombopénie, la présence d'anticorps anti-PF4 doit être recherchée et leurs propriétés étudiées (dépendance à l'héparine et capacité à activer les plaquettes sanguines). Largement adopté dans l'hémophilie congénitale, l'emicizumab, un anticorps bispécifique mimant l'action du facteur VIII, devrait s'imposer comme un traitement hémostatique de première ligne pour les patients avec hémophilie acquise. Ces derniers bénéficieront d'une meilleure protection contre les hémorragies et d'un délai d'initiation de l'immunosuppression intense et souvent délétère pour des patients fragiles. Certaines formulations de fer intraveineux sont responsables d'une hypophosphatémie, une complication souvent méconnue et qui peut être évitée. Pour les formes réfractaires de thrombopénie auto-immune, le complément, la tyrosine kinase de bruton, le CD38 et le récepteur néonatal Fc représentent des cibles thérapeutiques prometteuses.

Violaine Havelange^{1,2}, Stefan N. Constantinescu¹⁻⁵, Cédric Hermans¹, Catherine Lambert¹, Marie-Christiane Vekemans¹

MOTS-CLÉS ► Myélofibrose, syndrome myéloprolifératif, inhibiteur de JAK2, myélome multiple, immunothérapie, CAR-T cells, PF4, thrombopénie, hémophilie acquise, emicizumab, fer intraveineux, hypophosphatémie, purpura thrombopénique immun, complément, fragment Fc du récepteur néonatal

Innovations in Hematology

Myelofibrosis, Multiple Myeloma, Anti-PF4 Antibodies, Acquired Hemophilia, Intravenous Iron, and Refractory Autoimmune Thrombocytopenia

Myelofibrosis is a myeloproliferative neoplasm with a poor survival rate, primarily characterized by anemia, splenomegaly, constitutional symptoms, bone pain, and cachexia. The only curative treatment is allogeneic peripheral stem cell transplantation, although it is associated with a non-negligible mortality and morbidity risk. JAK2 inhibitors help reduce spleen size and alleviate symptoms in these patients. The two most recent JAK2 inhibitors (pacritinib and momelotinib) may also confer erythropoietic benefits.

Despite therapeutic advances in multiple myeloma management, the disease remains incurable, largely due to the emergence of resistant tumor clones. Immunotherapy has made significant progress in recent years. In front-line therapy, the inclusion of monoclonal antibodies alters the outcomes for transplant-eligible patients, providing potential long-term disease control. In relapse, bispecific antibodies and CAR-T cells demonstrated notable efficacy in terms of survival and residual disease control, offering real hope for patients resistant to conventional treatments. These two aspects will be addressed in this article.

In patients presenting with venous or arterial thrombosis associated with thrombocytopenia, the presence of anti-PF4 antibodies and their properties (heparin dependence and platelet activation capacity) should be investigated. Widely adopted in congenital hemophilia, emicizumab, a bispecific antibody mimicking the action of factor VIII, is poised to become a first-line hemostatic treatment for patients with acquired hemophilia. These patients will benefit from better protection against bleeding, delaying the onset of severe and often deleterious immunosuppression in fragile patients. Certain intravenous iron formulations may lead to hypophosphatemia, a neglected but avoidable complication. For refractory forms of autoimmune thrombocytopenia, complement, Bruton's tyrosine kinase, CD38, and the neonatal Fc receptor represent promising therapeutic targets.

KEYWORDS

Myelofibrosis, myeloproliferative syndrome, JAK2 inhibitor, multiple myeloma, immunotherapy, CAR-T cells, PF4, thrombocytopenia, acquired hemophilia, emicizumab, intravenous iron, hypophosphatemia, immune thrombocytopenic purpura, complement, neonatal Fc receptor, fragment

SOMMAIRE

Les nouveaux inhibiteurs de JAK2 dans la myélofibrose

Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu

Hématologie « Bénigne » : PF4, hémophilie acquise, Fer IV et PTI réfractaire à l'honneur

Cédric Hermans, Catherine Lambert

Actualités dans la prise en charge du myélome

Marie-Christiane Vekemans

AFFILIATIONS

1. Service d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.
2. Université catholique de Louvain and de Duve Institute, Bruxelles, Belgique.
3. Ludwig Institute for Cancer Research Brussels, Bruxelles, Belgique.
4. Wel Research Institute, WelBio Department, Havren, Belgique.
5. Ludwig Institute for Cancer Research, Nuffield Department of Medicine, Oxford University, Oxford, UK.

CORRESPONDANCE

Pre Violaine Havelange

violaine.havelange@saintluc.uclouvain.be

Pr Cédric Hermans

cedric.hermans@saintluc.uclouvain.be

Pre Marie-Christiane Vekemans

marie-christiane.vekemans@saintluc.uclouvain.be

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'Hématologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

LES NOUVEAUX INHIBITEURS DE JAK2 DANS LA MYÉLOFIBROSE

Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu

Introduction

La **myélofibrose** (primitive ou post-polycythemia vera/thrombocytémie essentielle) est la néoplasie myéloproliférative la plus agressive. La myélofibrose se caractérise par l'accumulation de fibres collagène qui désorganisent l'environnement de la moelle osseuse et entravent l'hématopoïèse. Cette néoplasie myéloproliférative est induite le plus souvent par une des 3 mutations drivers (*JAK2V617F*, *CALR*, *MPL*) qui vont activer constitutivement la tyrosine kinase JAK2 et les voies de signalisation en aval (STAT, PI3K/AKT/mTOR and the RAS/MAPK). Les mégacaryocytes (et les monocytes) activés par JAK2, vont sécréter entre autres du TGF- β 1 et des cytokines pro-inflammatoires responsables de l'activation de différents types cellulaires dans la matrice extracellulaire et du développement de la fibrose. La fibrose est responsable d'une érythropoïèse inefficace (anémie), d'expression cytokinique aberrante (symptômes constitutionnels et cachexie) et d'une hématopoïèse extra médullaire (hépatosplénomégalie). Ces patients ont une survie médiane médiocre de 5 à 7 ans et une pauvre qualité de vie due aux complications de la maladie. Les patients deviennent rapidement transfusion dépendants. Ils peuvent développer une hépatosplénomégalie avec une hypertension portale. Enfin, les risques de transformation en phase blastique sont élevés (9-12% à 10-17 ans).

Les inhibiteurs de JAK2

Actuellement, 4 inhibiteurs de JAK2 ont été approuvés par la FDA dans le traitement de la myélofibrose dont 2 plus récemment : **momelotinib** (15/09/2023) – **pacritinib** (28/02/2022) – **fedratinib** (16/08/2019) et **ruxolitinib** (16/11/2011). Ce sont des petites molécules inhibiteurs ATP compétitifs de la kinase mais non sélectifs de JAK2. Leur spectre d'inhibition est différent et est repris dans la table 1 (1,2).

Le **ruxolitinib** (Jakavi®) est le 1^{er} inhibiteur de JAK approuvé en Belgique dans le traitement de la myélofibrose (3). Il est remboursé pour des patients avec un score pronostique IPSS intermédiaire 1 ayant une splénomégalie \geq 5cm sous le rebord costal ET des symptômes constitutionnels ou -un IPSS intermédiaire 2 - haut risque avec une splénomégalie \geq 5cm sous le rebord costal ET/OU des symptômes. Le ruxolitinib n'est pas sélectif de la forme mutée. Il inhibe JAK2 et donc l'érythropoïèse et la thrombopoïèse mais également JAK1 et la surveillance immunitaire. Le ruxo-

litinib permet de réduire la taille de la rate de $>$ 35% et les symptômes constitutionnels chez 30-40% des patients (études COMFORT-I/II). Les effets secondaires principaux sont l'anémie (dans les 3 premiers mois de traitement) et la thrombopénie (Table 1). On observe également un gain pondéral avec une majoration des taux de cholestérol et triglycérides. Ces patients peuvent présenter des infections urinaires et une réactivation d'herpès zoster (zona 6%), d'hépatite B ou de tuberculose. Il y a également une suspicion d'augmentation des risques de cancers de la peau non-mélanome et de lymphomes B diffus à grandes cellules. Un arrêt brutal du ruxolitinib est déconseillé car il peut mener à un syndrome de discontinuation avec une augmentation rapide du volume de la rate et un syndrome de relargage des cytokines pouvant s'avérer très sévère. La durée médiane de la réponse au ruxolitinib est de 3.2 ans. 73% des patients arrêtent le ruxolitinib dans les 5 ans par suite d'un manque de réponse, une perte de réponse, une progression en phase blastique ou une intolérance. Le phénomène de 'persistance' a été décrit : les cellules mutées continuent à croître malgré leur sensibilité au ruxolitinib. Le mécanisme physiopathologique n'est pas connu. Le ruxolitinib est responsable d'un bénéfice clinique mais n'a pas d'impact majeur sur le clone muté et pas d'effet significatif sur les risques de progression. Certaines mutations comme *ASXL1*, *EZH2*, *RAS* peuvent être acquises durant le traitement par ruxolitinib. Le bénéfice du ruxolitinib sur la survie reste modéré. C'est pour ces raisons que d'autres inhibiteurs de JAK2 ont été développés.

Le **fedratinib** (Inrebic®), un inhibiteur de JAK2/FLT3 est le 2^e inhibiteur de JAK approuvé dans la myélofibrose. Le fedratinib permet une diminution de la splénomégalie $>$ 35% chez 47% des patients en 1^{re} ligne et 31% en 2^e ligne après intolérance ou résistance au ruxolitinib (JAKARTA-1/2). Il permet également une diminution des symptômes constitutionnels chez 30-40% des patients comme le ruxolitinib. Le fedratinib est actuellement remboursé en Belgique depuis septembre 2023 chez les patients en 2^e ligne de traitement après échec du ruxolitinib ayant un score DIPSS intermédiaire 1-2 - haut risque avec une splénomégalie \geq 5cm sous le rebord costal. Le fedratinib est responsable d'une toxicité gastrointestinale fréquente (Table 1). Un risque majoré d'encéphalopathie de Wernicke favorisé par une carence en vitamine B1 due à ces troubles digestifs a été décrit. Il est recommandé de substituer les patients en vitamine B1 et de suivre leur taux

sanguin durant le traitement. En outre, on observe également comme effet secondaire une anémie, thrombopénie, toxicité hépatique, majoration de la créatinine, des lipases et des infections.

Le **pacritinib** est un inhibiteur de JAK2/FLT3 mais également d'IRAK1 qui régule la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et d'ACVR1/ALK2. Le pacritinib n'est actuellement pas remboursé en Belgique. Le pacritinib permet une diminution de la splénomégalie > 35% chez 19% des patients en 1^{re} ligne et 32% en 2^e ligne après intolérance ou résistance au ruxolitinib (PERSIST-1/2). Ses effets secondaires sont principalement digestifs de type diarrhées (Tableau 1). Le ruxolitinib et le fedratinib sont contre-indiqués en cas de thrombopénie sévère de grade 3 (< 50.000/ μ L). Le pacritinib a été testé chez ce sous-groupe de patients avec une thrombopénie sévère (n=189; taux médian de plaquettes : 28.000/ μ L) (4). Il a permis un effet bénéfique sur la splénomégalie (23%) et les symptômes (27%) sans excès de saignement ni modification de dose. Le taux de plaquettes est resté bas mais stable sous pacritinib. Une étude de phase III (Pacificia) comparant le pacritinib versus Best Available Therapy est en cours chez ce sous-groupe de patients présentant une thrombopénie sévère. Le pacritinib aurait également un effet bénéfique sur l'anémie par son action sur ACVR1/ALK2. 37% des patients sont devenus transfusion indépendants sous pacritinib versus 7% dans le bras contrôle dans l'étude PERSIST-2 (5).

Le **momelotinib** est un inhibiteur de JAK1/JAK2 mais aussi d'ACVR1/ALK2 qui est une kinase qui transduit le signal de BMP6 qui via la voie de signalisation des SMAD2/3 régule la synthèse hépatique d'hepcidine (6). L'hepcidine inhibe l'efflux cellulaire du fer par liaison et dégradation de la ferroportine. La voie de signalisation de SMAD2/3 est impliquée dans l'inhibition de la maturation érythroïde terminale et dans l'érythropoïèse inefficace. Le momelotinib diminue l'expression de l'hepcidine, restaure l'homéostasie du fer et stimule l'érythropoïèse. Le momelotinib n'est actuellement pas remboursé en Belgique. Le momelotinib est responsable d'une diminution des symptômes, de la splénomégalie mais principalement d'une majoration du pourcentage de patients qui deviennent transfusion indépendants en 1^{re} ou 2^e ligne de traitement (SIMPLIFY 1-2). Ses effets secondaires sont principalement une thrombopénie, une majoration des tests hépatiques ou des lipases, une polyneuropathie sensitive périphérique, un effet 1^{re} dose et une augmentation des infections (Tableau 1). Le momelotinib a été comparé au ruxolitinib en 1^{re} ligne de traitement dans l'étude SIMPLIFY-1. Le taux d'indépendance transfusionnelle était de 66.5% sous momelotinib versus 49.3% sous ruxolitinib (7). Ce gain en besoins transfusionnels a été associé à une survie générale majorée (8). Vu ses effets bénéfiques sur la qualité de vie à savoir sur l'anémie, la splénomégalie, les symptômes constitutionnels/cachexie, le momelotinib pourrait devenir l'inhibiteur de JAK2 de choix en 1^{re} ligne dans le futur (9).

TABLEAU 1.

	momelotinib (Ojjaara®)	pacritinib (Vonjo®)	fedratinib (Inrebic®)	ruxolitinib (Jakavi®)
Cibles	JAK1, JAK2, ACVR1/ALK2 FLT3-ITD	JAK2, (JAK1) FLT3, IRAK1 CSF1R ACVR1/ALK2	JAK2, FLT3 BRD4	JAK1, JAK2
Indications remboursées en Belgique	NA	NA	DIPSS *Interm1 *Interm2 *Haut risque Splénomégalie \geq 5cm 2 ^e ligne (après échec Jakavi) Plaquettes \geq 50.000/ μ L	IPSS *Interm1 Splénomégalie \geq 5cm ET Σ constitutionnels *Interm2 - Haut risque Splénomégalie \geq 5cm ET/OU Σ constitutionnels Plaquettes \geq 50.000/ μ L
Dose standard	200mg 1x/jour	200 mg 2x/jour	400 mg 1x/jour	20 mg 2x/jour
Bénéfices	Rate Symptômes Anémie Survie	Rate Symptômes Anémie	Rate Symptômes Pré-transplantation	Rate Symptômes Survie Pré-transplantation
Effets secondaires	Thrombopénie Tests foie Lipase Neuropathie sensitive périphérique Infections ? Effets 1ère dose	Diarrhées Œdèmes ? Insuffisance cardiaque ? Cancers peau	Anémie Thrombopénie Nausées, vomissements Diarrhées Encéphalopathie de Wernicke Tests foie Lipase	Anémie Thrombopénie Infections Syndrome de discontinuation

Conclusion

Depuis 10 ans, les inhibiteurs de JAK2 ont indéniablement permis une amélioration de la qualité de vie des patients traités pour une myélofibrose. La majorité des patients présentent une diminution des symptômes constitutionnels (et de la cachexie) et de la taille de la splénomégalie. Les 2 inhibiteurs développés plus récemment (pacritinib et momelotinib) ont de plus un effet bénéfique sur l'anémie et diminuent la dépendance aux transfusions. Le pacritinib semble lui-même sûr en cas de thrombopénie sévère.

Malheureusement, ces inhibiteurs ont des effets secondaires, une durée d'action limitée, un manque d'activité sur le clone muté, sur la fibrose, sur les taux des blastes et un effet bénéfique modéré sur la survie. Des études cliniques récentes ont combiné le ruxolitinib avec des

nouvelles molécules; ce qui permet une meilleure réponse sur la splénomégalie et les symptômes mais pas de modification de la maladie (10).

L'allogreffe de cellules souches périphériques reste le seul traitement curatif actuel de la myélofibrose mais elle n'est pas accessible à tous les patients vu leur âge ou comorbidités.

Les développements d'inhibiteur sélectif de JAK2V617F ou de JAK2WT activé par les mutants CALR ou MPL est donc indispensable. Les premiers tests d'un anticorps monoclonal et d'un anticorps bispécifique contre la protéine calreticuline mutée exprimée à la surface du clone myéloprolifératif semblent prometteurs et seront à suivre attentivement dans les mois à venir (11,12).

RÉFÉRENCES

1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 May;98(5):801-821. doi: 10.1002/ajh.26857. Epub 2023 Feb 6.
2. Vainchenker W, Yahmi N, Havelange V, Marty C, Plo I, Constantinescu SN. Recent advances in therapies for primary myelofibrosis. *Fac Rev.* 2023 Sep 26;12:23. doi: 10.12703/r/12-23. eCollection 2023.
3. Devos T, Selleslag D, Granacher N, Havelange V, Benghiat FS. Updated recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Hematology.* 2022 Dec;27(1):23-31. doi: 10.1080/16078454.2021.2009645.
4. Verstovsek S, Mesa R, Talpaz M, Kiladjan JJ, Harrison CN, Oh ST *et al.* Retrospective analysis of pacritinib in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia. *Haematologica.* 2022 Jul 1;107(7):1599-1607.
5. Oh ST, Mesa RA, Harrison CN, Bose P, Gerds AT, Gupta V *et al.* Pacritinib is a potent ACVR1 inhibitor with significant anemia benefit in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2023 Oct 10;7(19):5835-5842.
6. Tefferi A, Pardanani A, Gangat N. Momelotinib (JAK1/JAK2/ACVR1 inhibitor): mechanism of action, clinical trial reports, and therapeutic prospects beyond myelofibrosis. *Haematologica.* 2023 Nov 1;108(11):2919-2932. doi: 10.3324/haematol.2022.282612.
7. Mesa RA, Kiladjan JJ, Catalano JV, *et al.* SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in Janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3844-3850.
8. Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, *et al.* Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia.* 2022 Sep;36(9):2261-2268. doi: 10.1038/s41375-022-01637-7
9. Tefferi A, Pardanani A, Gangat N. Momelotinib expands the therapeutic armamentarium for myelofibrosis: Impact on hierarchy of treatment choices. *Am J Hematol.* 2024 Feb;99(2):300-308. doi: 10.1002/ajh.27163. Epub 2024 Jan 2.
10. Gill H, Leung GMK, Kwong YL. Evolving landscape of JAK inhibition in myelofibrosis: monotherapy and combinations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023 Dec 8;2023(1):667-675. doi:
11. Reis E, Buonpane R, Celik H, Marty C, Lei A, Jobe F, *et al.* Discovery of INCA033989, a Monoclonal Antibody That Selectively Antagonizes Mutant Calreticulin Oncogenic Function in Myeloproliferative Neoplasms (MPNs). *Blood.* 2022; 140, 14-15.
12. Kuchnio *et al.* Discovery of JNJ-88549968, a Novel, First-in-Class CALRmutxCD3 T-Cell Redirecting Antibody for the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms. *Blood.* 2023; 142, 1777-1779.

HÉMATOLOGIE « BÉNIGNE » : PF4, HÉMOPHILIE ACQUISE, FER IV ET PTI RÉFRACTAIRE À L'HONNEUR

Cédric Hermans, Catherine Lambert

Thrombose et thrombopénie : l'importance de rechercher les anticorps anti-PF4

Une patiente de 35 ans se présente avec des céphalées sévères et une thrombocytopénie (49.000 plaquettes/ μ L). La concentration des D-dimères est fortement élevée (>35 000 μ g/L). Une thrombose veineuse cérébrale (TVC) est mise en évidence par résonance magnétique nucléaire. Ses antécédents médicaux se limitent à une infection récente des voies respiratoires supérieures environ 2 semaines auparavant. Cette patiente est en bonne santé et ne prend aucun médicament autre que sa contraception hormonale. Dans le décours de l'instauration d'un traitement par héparine, la TVC progresse.

La combinaison d'une thrombose et d'une thrombocytopénie motive la recherche d'anticorps anti-PF4. Celle-ci s'est avérée positive par ELISA. Un test de confirmation d'activation plaquettaire dépendant de l'héparine se révèle toutefois négatif. Malgré une majoration du nombre de plaquettes, la patiente développe une hémorragie intracérébrale secondaire et décède.

Le facteur plaquettaire 4 (PF4) est une molécule chargée positivement qui est stockée dans les granules alfa des plaquettes. Secrété lors de l'activation plaquettaire, le PF4 se lie physiologiquement aux glycosaminoglycans dotés de charges électriques négatives et présents à la surface endothéliale dont il neutralise leurs propriétés anticoagulantes. Le PF4 contribue donc au processus d'hémostase et à la formation de thrombi. Le PF4 peut également se lier à diverses substances exogènes chargées négativement telles que les héparines. Ceci entraîne la formation d'un nouvel antigène, cible d'une réponse immunitaire. Le développement d'anticorps dirigés contre le PF4 est relativement fréquent. Toutefois, seuls les anticorps anti-PF4 qui activent les plaquettes provoquent des troubles prothrombotiques graves avec thrombocytopénie associée.

Le prototype de maladie thrombotique liée au PF4 est sans conteste la thrombopénie à l'héparine (TIH). Cette entité est médiée par une forte activation par les anticorps anti-PF4/héparine des plaquettes via leurs récepteurs Fc γ 11a (Fc γ R11a). L'activation pancellulaire concomitante (monocytes, neutrophiles, endothélium) déclenche un état thrombo-inflammatoire associé à un risque élevé de thrombose tant veineuse qu'artérielle. Les IgG anti-PF4/héparine, reconnaissent des sites antigéniques sur le PF4

cationique qui se forment en présence d'héparine anionique. Ce sont ces anticorps dépendants de l'héparine qui causent la TIH. En conséquence, la TIH est gérée par une anticoagulation avec un anticoagulant non héparinique.

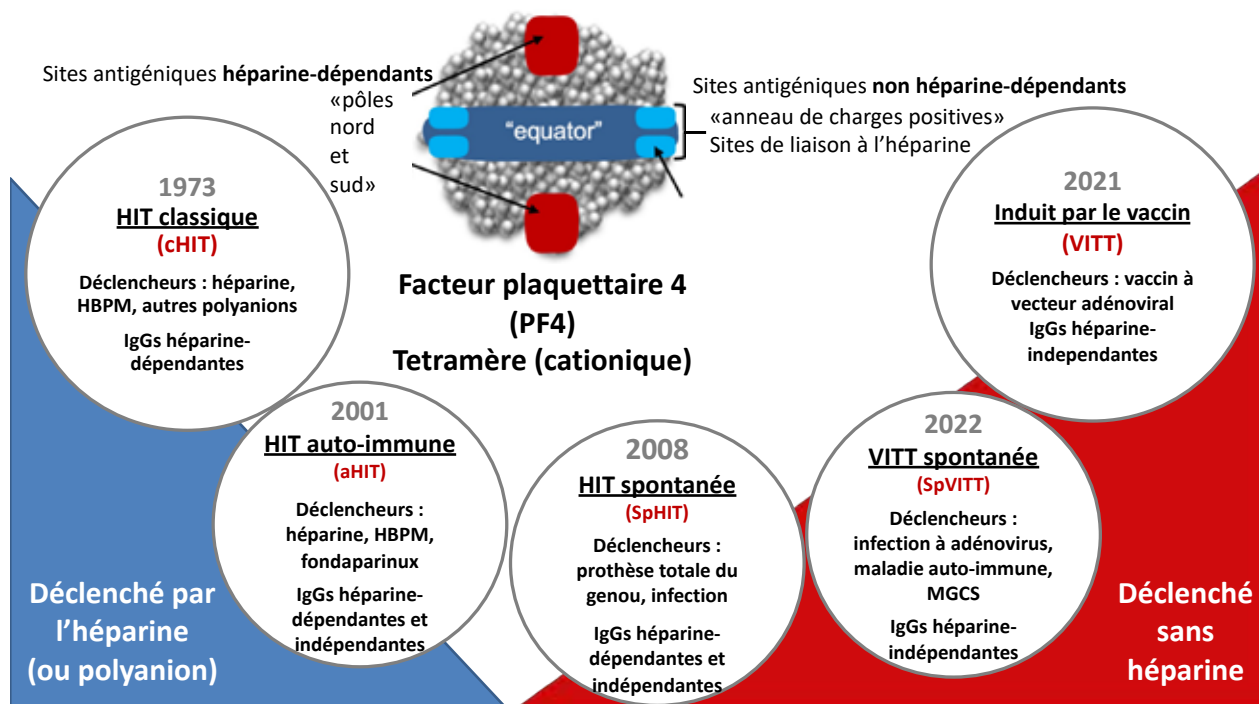
En 2021, les vaccins COVID-19 utilisant les vecteurs adénoviraux ont été associés à de rares cas de « thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin » ou TTIV. Il a été rapidement établi que cette entité était également causée par des IgG anti-PF4. La TTIV est un trouble d'activation plaquettaire toutefois indépendant de l'héparine. Cet état prothrombotique nécessite à la fois une anticoagulation à dose thérapeutique et une inhibition de l'activation plaquettaire médiée par le Fc γ R11a par des immunoglobulines intraveineuses à haute dose (IVIg). Il est aujourd'hui établi que les anticorps responsables de la TIH et TTIV se lient à différents épitopes sur le PF4. De nouveaux tests immunologiques peuvent différencier ces anticorps distincts de type TIH et TTIV.

Par ailleurs, chez certains patients présentant une thrombose aiguë sévère avec thrombopénie (et parfois chronique ou récurrente), des anticorps de type TTIV peuvent être identifiés indépendamment d'une exposition récente à l'héparine ou d'une vaccination. Ceci suggère l'implication d'autres antigènes.

Il a été récemment proposé de classer les anticorps anti-PF4 en type 1 (non pathogènes, non activateurs de plaquettes), type 2 (dépendants de l'héparine, activateurs de plaquettes) et type 3 (indépendants de l'héparine, activateurs de plaquettes).

Face à toute thrombose associée à une thrombopénie, il est recommandé d'exclure la présence d'anticorps anti-PF4. Si de tels anticorps sont détectés, leur dépendance à l'héparine et capacité à activer les plaquettes doit être évaluée. S'il s'agit d'un TIH, l'éviction de l'héparine et une anticoagulation sans héparine sont formellement indiquées. La détection d'anticorps de type 3 (TIH auto-immune, TTIV) nécessite une anticoagulation associée à l'administration d'immunoglobuline intraveineuse à haute dose, pour désamorcer l'état d'hypercoagulabilité médié par les IgG anti-PF4 (Figure 1).

FIGURE 1. Entités thrombotiques impliquant les anticorps anti-PF4



Hémophilie A acquise : prise en charge révolutionnée par l'emicizumab

Une femme de 53 ans se présente au service des urgences avec des ecchymoses étendues spontanées. Son temps de céphaline activée (TCA) est mesuré à 82 secondes (21 à 31 secondes) avec un temps de prothrombine normal et un fibrinogène de 4,3 g/L. Les tests de la fonction hépatique sont normaux. Elle a accouché de 4 enfants par césarienne sans complication hémorragique. Un mélange plasmatique ne permet pas de corriger le TCA. Le FVIII est indosable.

L'hémophilie A acquise (AHA) est une maladie auto-immune rare caractérisée par le développement d'auto-anticorps circulants qui inhibent le facteur VIII (FVIII) - appelés inhibiteurs. Son incidence estimée est de 1 à 1,5 cas pour 1 million de personnes, avec une prévalence plus élevée chez les patients âgés. Dans la plupart des cas, l'AHA est suspectée lors de l'apparition soudaine de manifestations hémorragiques graves et spontanées, surtout à un âge avancé, chez des individus sans antécédents personnels ou familiaux d'hémorragie. Dans certains cas, le diagnostic est posé même en l'absence de symptômes hémorragiques évidents et suggéré par un TCA prolongé de manière significative.

Les principaux symptômes de l'AHA sont des hématomes musculaires et des tissus mous, souvent étendus et conduisant à une anémie grave et/ou une compression nerveuse. Des hémorragies internes ou compliquant des gestes invasifs sont également fréquents. Contrairement

à l'hémophilie A congénitale, les saignements articulaires sont rares. D'autres symptômes peuvent inclure des saignements muqueux (épistaxis, saignement des gencives, métrorragies) et des saignements graves potentiellement mortels tels que des hémorragies gastro-intestinales, des hématomes rétro-péritonéaux et des hémorragies intracrâniennes.

La moitié des cas d'AHA est associée à une pathologie sous-jacente, telle que des maladies auto-immunes, le cancer, l'utilisation de certains médicaments. L'AHA peut survenir durant la grossesse ou le postpartum. Dans l'autre moitié, aucune cause sous-jacente n'est identifiée. Reconnaître les patients atteints d'AHA est un défi en raison de l'hétérogénéité de la présentation clinique et du fait que cette condition n'est pas rapidement diagnostiquée, entraînant d'importants retards de traitement. La mortalité dans l'AHA est élevée, en particulier chez les patients âgés. Bien que l'hémorragie représente moins de 10% des décès, elle contribue à une morbidité considérable.

La prise en charge de l'AHA nécessite une approche globale, abordant plusieurs aspects, tels que l'évitement des procédures susceptibles de déclencher des saignements, le contrôle des épisodes aigus de saignement, l'éradication des inhibiteurs pour prévenir d'autres saignements et le traitement de la maladie sous-jacente.

Divers agents hémostatiques sont classiquement utilisés pour gérer les saignements. Ils ont en commun de court-circuiter le FVIII inhibé et/ou de ne pas être reconnus par les anticorps anti-FVIII. Il s'agit du concentré du complexe prothrombine activé (aPCC), du facteur VII activé recombinant (rFVIIa), ainsi du FVIII porcin (pFVIII).

Malgré leur efficacité pour favoriser l'hémostase, ces agents présentent certaines limitations, telles que l'administration intraveineuse, une demi-vie courte nécessitant des injections répétées, un contrôle hémorragique insatisfaisant, un suivi complexe de l'activité hémostatique, un potentiel thrombogène et des défis dans le traitement préventif.

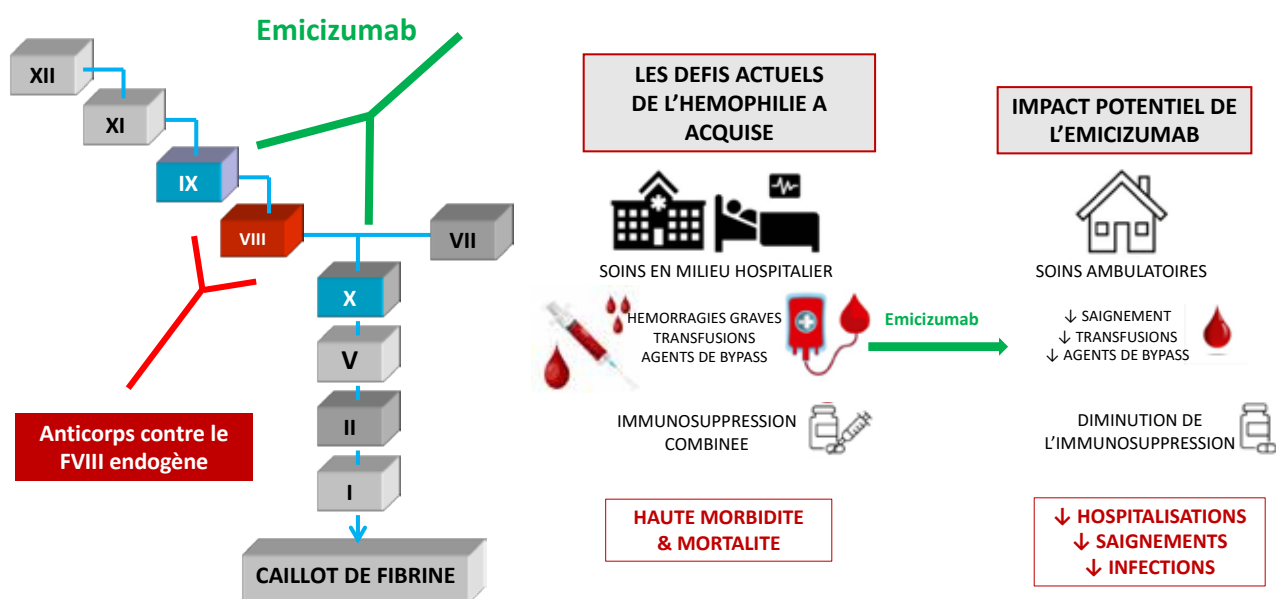
L'éradication des anticorps implique l'utilisation de corticostéroïdes, de cyclophosphamide et de rituximab, ou d'autres immunosuppresseurs, seuls ou en combinaison. Cet aspect du traitement peut être très difficile, en particulier pour les patients âgés, et peut avoir un impact significatif sur leur morbidité et mortalité. Le choix du traitement dépend des concentrations résiduelles du FVIII et du titre

de l'inhibiteur. La cause du décès est souvent liée au traitement immunosuppresseur et à la maladie sous-jacente.

L'introduction de nouveaux agents thérapeutiques, tels que l'émicizumab, a récemment révolutionné la prise en charge de l'hémophilie A congénitale. Il s'agit d'un anticorps bispécifique qui mime l'activité catalytique du FVIII en se liant d'une part au FIXa et au FX dont il permet l'activation. Cet anticorps s'administre par voie sous-cutanée et permet de maintenir une activité hémostatique constante équivalent à 15-20% de FVIII. Aujourd'hui, l'émicizumab est devenu un traitement standard pour l'hémophilie A congénitale sévère, indépendamment de la présence d'inhibiteurs.

De études récentes rapportent l'efficacité de l'émicizumab pour prévenir les complications hémorragiques de l'AHA. L'utilisation de l'émicizumab dans l'AHA limite le recours aux autres agents hémostatiques et permet de postposer un traitement immunosuppresseur potentiellement dangereux chez des patients ayant un état général précaire (Figure 2).

FIGURE 2. Rôle et implications de l'utilisation de l'émicizumab, un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII dans la prise en charge de l'hémophilie A



Fer intraveineux et hypophosphatémie : une association méconnue

Une femme de 23 ans se présente avec une fatigue progressive et une tolérance à l'exercice diminuée. En raison d'une suspicion de carence en fer due à des saignements menstruels abondants, il lui avait été conseillé de prendre du fer oral, mais des troubles gastro-intestinaux limitent son adhérence. Les analyses de laboratoire révèlent une anémie ferriprive : hémoglobine à 7,8 g/dL et ferritine à 4 ng/mL. Elle est orientée vers

un traitement intraveineux (IV) de fer et une prise en charge gynécologique des saignements menstruels abondants. Elle reçoit 2 doses hebdomadaires de **fer carboxymaltose (FCM)** (fer(III) (carboxymaltose) Injestafer), 750 mg chacune. Une semaine plus tard, elle continue de ressentir de la fatigue et de la faiblesse, et elle décrit de nouvelles douleurs musculaires. Son médecin attribue initialement ces symptômes à

une carence en fer et estime qu'ils se résoudront bientôt, mais les symptômes progressent, l'amenant à se présenter aux urgences pour une évaluation plus approfondie. Les analyses de laboratoire révèlent une amélioration de l'hémoglobine, mais un taux de phosphate sérique de 0,9 mg/dL (normal: 2,6-4,6 mg/dL), nécessitant une admission en hospitalisation.

La thérapie par fer intraveineux (IV) est largement utilisée pour traiter l'anémie par carence en fer car c'est un moyen plus efficace et plus rapide pour reconstituer les réserves de fer par rapport au fer oral. Plusieurs formulations de fer IV existent, mais de nouveaux agents tels que le FCM, le derisomaltose ferrique (FDI) (*Fer(III) dérisomaltose, Mono-ferric*) permettent l'administration de fortes doses de fer en 1 à 2 perfusions. Malgré ces avancées, l'hypophosphatémie après l'administration de fer IV, qui était autrefois considérée comme bénigne et autolimitée, est désormais reconnue comme un effet indésirable grave de certaines formulations de fer IV, notamment le FCM.

Plusieurs essais randomisés et une revue systématique et méta-analyse complètes ont rapporté une incidence significativement plus élevée d'hypophosphatémie, allant de 47% à 75%, chez les personnes traitées par FCM par rapport à <10% parmi les patients traités par d'autres formulations.

La perfusion de FCM provoque des augmentations aiguës de 3 à 6 fois des concentrations circulantes de facteur de croissance des fibroblastes-23 (FGF23), qui, avec le 1,25-dihydroxyvitamine D et la parathormone (PTH), est l'un des principaux régulateurs du phosphate sérique. Le pic de FGF23 entraîne une excrétion urinaire inappropriée de phosphate en raison d'une réabsorption tubulaire proximale réduite du phosphate filtré. En conséquence, les niveaux de phosphate atteignent généralement leur nadir environ 2 semaines après la première perfusion de FCM. Le FGF23 diminue également les concentrations circulantes de 1,25-dihydroxyvitamine D, conduisant à une absorption réduite de phosphate par l'intestin, à une diminution du calcium sérique et à des augmentations secondaires de PTH. Puisque la PTH augmente également l'excrétion rénale de phosphate, l'hypophosphatémie induite par le FCM est maintenue au-delà de la période initiale d'élévation du FGF23 par une seconde vague d'élimination rénale du phosphate médiée par la PTH.

En plus de la formulation spécifique de fer IV, d'autres facteurs de risque d'hypophosphatémie induite par le FCM incluent une fonction rénale normale, une carence en fer sévère, un poids corporel faible, un phosphate sérique de base plus bas, des saignements utérins anormaux comme étiologie de la carence en fer, et des doses répétées de fer IV. Les patients atteints de maladie rénale sont partiellement protégés de l'hypophosphatémie induite par le FCM en raison de la filtration glomérulaire réduite

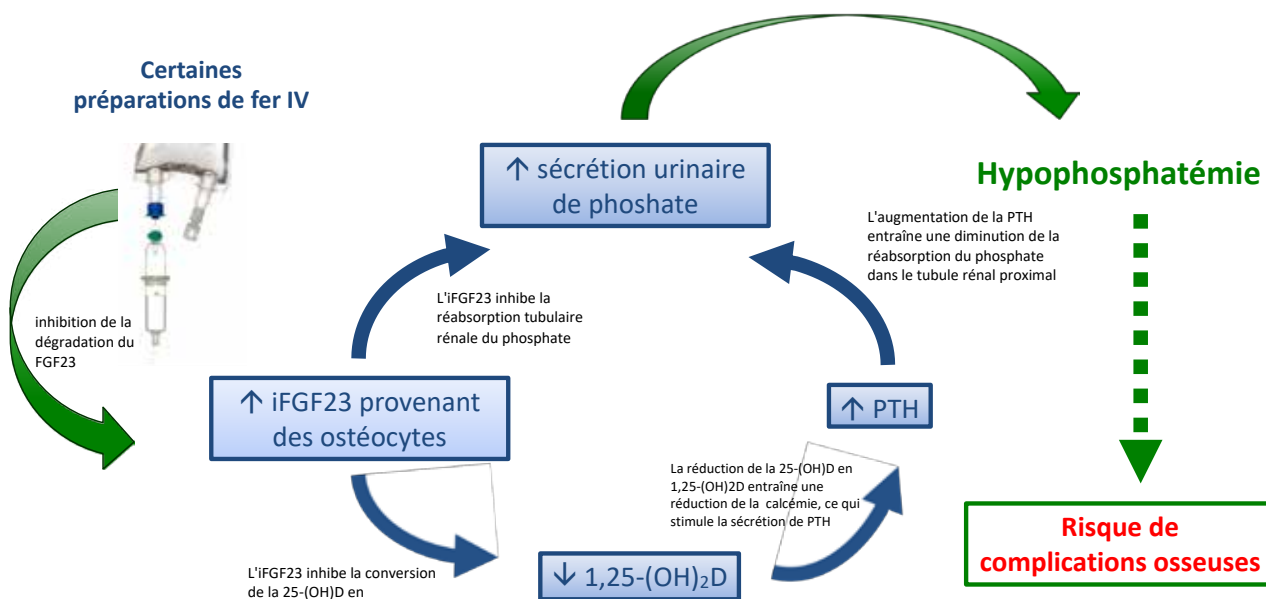
du phosphate, limitant ainsi l'excrétion urinaire de phosphate. Malgré ces constatations, il est important de souligner que même les patients sans facteurs de risque identifiés peuvent développer une hypophosphatémie sévère et prolongée après avoir reçu du FCM, et il reste difficile de prédire avec précision le risque, la gravité ou la durée de l'hypophosphatémie chez les patients individuels.

Les manifestations cliniques aiguës de l'hypophosphatémie induite par le fer IV comprennent l'asthénie, la fatigue et les myalgies, qui reflètent tous une déplétion énergétique spécifique des tissus due à une diminution de la production d'adénosine triphosphate (ATP). Les cas plus graves peuvent causer des douleurs osseuses, une myopathie, une arythmie cardiaque, une insuffisance respiratoire, une encéphalopathie et des convulsions. Anecdotiquement, de nombreux patients signalent un brouillard cérébral, peut-être comme conséquence de la déplétion de l'ATP dans le cerveau. Les symptômes de l'hypophosphatémie peuvent imiter ceux de l'anémie ferriprive, ce qui contribue probablement à des diagnostics manqués ou retardés chez de nombreux patients affectés. L'hypophosphatémie chronique, en particulier chez ceux traités par des doses répétées de FCM, peut entraîner des complications musculo-squelettiques, y compris une ostéomalacie et des fractures de fragilité.

La gestion de l'hypophosphatémie induite par le fer IV est un défi. La supplémentation en phosphate oral et IV ne maintient pas durablement un phosphate sérique normal en raison de la fuite rénale continue de phosphate causée par l'élévation du FGF23 et de la PTH. La supplémentation en 1,25-dihydroxyvitamine D peut aider à corriger l'hyperparathyroïdie secondaire, mais l'évidence scientifique de son utilisation dans l'hypophosphatémie induite par le fer IV est limitée. De plus, la supplémentation en phosphate et en 1,25-dihydroxyvitamine D sont des stimuli connus du FGF23, limitant leur efficacité. Par conséquent, la prévention primaire de l'hypophosphatémie en utilisant des formulations de fer autres que le FCM est préférée. Lorsque les formulaires obligent l'utilisation du FCM, nous recommandons un dosage du phosphate sérique à la semaine 1, avant d'administrer la deuxième perfusion de FCM. Si un patient manifeste déjà une hypophosphatémie, la deuxième dose doit être évitée pour prévenir l'exacerbation de l'hypophosphatémie. De plus, nous recommandons que le risque d'hypophosphatémie et ses conséquences potentielles soient discutés avec les patients avant toute perfusion.

Malgré la forte incidence de l'hypophosphatémie induite par le fer IV, de nombreux médecins ne sont toujours pas conscients et ne reconnaissent pas les complications aiguës et à long terme du FCM. Il est impératif d'éviter le FCM chez les patients qui nécessitent des doses de fer IV répétées (Figure 3).

FIGURE 3.



Après l'administration de certaines préparations intraveineuses à base de fer, on observe une forte augmentation du FGF23 intact dans le plasma (iFGF23), ce qui déclenche une cascade physiopathologique de perte rénale de phosphate, de carence en calcitriol et d'hyperparathyroïdie secondaire qui aboutit fréquemment à une hypophosphatémie, même après normalisation des taux d'iFGF23.

Le récepteur FcRn, la tyrosine kinase de Bruton, le CD38 et le complément: nouvelles cibles du traitement du PTI

Une femme de 38 ans connue depuis 10 ans pour un PTI réfractaire aux corticoïdes, ayant répondu transitoirement au Rituximab, déjà traitée sans succès par agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et bénéficiant mensuellement d'administrations intraveineuses d'immunoglobulines, consulte pour second avis et exploration des alternatives thérapeutiques.

La thrombocytopénie immunitaire (PTI) est une maladie hémorragique acquise auto-immune qui résulte de la combinaison d'une destruction accrue des plaquettes dans le système réticulo-endothélial et d'une compensation inadéquate de la production des plaquettes. De nombreux mécanismes physiopathologiques ont été étudiés et démontrés dans le PTI.

Le traitement aigu du PTI repose sur l'administration de corticostéroïdes et les immunoglobulines intra-veineuses. En 2024, l'arsenal thérapeutique du PTI à moyen et long terme inclut les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-RAs), le Rituximab, le Fostamatimib et la splénectomie. La plupart des patients atteints de PTI sont pris en charge avec succès par les traitements standards et approuvés actuellement. Les cas de PTI réfractaires ne sont

toutefois pas rares. Il existe donc un besoin de nouvelles thérapies pour le PTI, essentiellement chez des patients réfractaires et lourdement prétraités.

Les antagonistes du récepteur néonatal Fc

Le récepteur néonatal Fc (FcRn) joue un rôle crucial dans le recyclage des immunoglobulines G (IgG) et de l'albumine. Les IgG qui se lient aux FcRn endosomaux sont préservés de leur dégradation dans les lysosomes, ce qui prolonge la demi-vie des IgG circulantes, sans impact sur l'albumine et les autres isotypes d'immunoglobulines. Les antagonistes du FcRn ont donc le potentiel de réduire la demi-vie des IgG circulantes et leur concentration plasmatique. Leur intérêt thérapeutique s'étend à des pathologies auto-immunes dont le PTI et la myasthénie. L'Efgartigimod est en cours de validation dans l'indication du PTI dans les études de phase 3 ADVANCE IV et ADVANCE SC. La validation du Rozanolixizumab dans le PTI est interrompue pour des raisons stratégiques de la firme qui le produit.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) joue un rôle essentiel dans la voie de signalisation des récepteurs Fcγ médiés des macrophages, dans la maturation des cellules B et la production des anticorps. L'inhibition de BTK est un traitement prometteur du PTI compte tenu de son potentiel

sur la production des autoanticorps et la destruction des plaquettes par phagocytose. Contrairement à d'autres BTK inhibiteurs, le Rizalbrutinib a la particularité d'être hautement sélectif, ce qui permet de préserver la fonction plaquettaire. Cette sélectivité permet également de réduire l'inhibition de la voie PI3K-AKT et donc de limiter le risque de toxicités comme la fibrillation auriculaire. Les études de phase 1 et 2 évaluant le Rizalbrutinib ont démontré une augmentation significative et durable des plaquettes chez 40% des participants (des PTI réfractaires chroniques dont certains multi-traités). La tolérance au traitement était bonne (surtout des événements gastro-intestinaux de grade 1 ou 2-transitoires). Une étude de phase 3 (LUNA 3) est en cours pour évaluer le Rizalbrutinib dans le PTI.

La déplétion plasmocytaire en ciblant CD38

Les plasmocytes médullaires et spléniques contribuent à la production des auto-anticorps dans le PTI. Les anticorps monoclonaux anti-CD38, déjà approuvés dans le myélome, sont donc une nouvelle piste dans le traitement du PTI. Le Daratumumab (étude DART) et le Mezagitamab sont en cours d'évaluation dans le PTI.

Les inhibiteurs du complément

Dans le PTI, les auto-anticorps liés aux plaquettes sont capables de fixer le complément, générant des dépôts de C3b sur la membrane plaquettaire qui vont entraîner la

phagocytose et la destruction des plaquettes opsonisées. De plus, le complexe d'attaque membranaire contribue à la destruction plaquettaire. Cibler le complément constitue donc une nouvelle approche dans le PTI réfractaire. Deux molécules sont en cours d'étude dans ce domaine.

Le Sutimlimab, un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe sélectivement le complexe C1 du complément et prévient son activation tout en préservant les voies alternes et de la lectine (et donc limite le risque d'infection à germes encapsulés). L'inhibition de la voie classique du complément réduit les dépôts de C3 et par conséquent atténue l'activation des cellules B auto-réactives et diminue la destruction des plaquettes. Le Sutimlimab, déjà approuvé par la FDA pour la maladie à agglutinines froides, est en étude de phase 1 pour le PTI.

L'iptacopan, un inhibiteur oral sélectif du facteur B, réduit la C3 convertase de la voie alterne du complément et donc la production de C3a, C5a et du complexe d'attaque membranaire. L'iptacopan est en cours d'investigation pour le PTI dans une étude de phase 2.

Nous assistons à une période florissante et encourageante dans le développement de médicaments pour le PTI réfractaire. Il convient de souligner que la validation et l'implémentation de ces nouvelles thérapies devra prendre en compte la qualité de vie liée à la santé, les bénéfices et les toxicités potentielles dans le cadre d'un trouble de la coagulation pour lequel peu de patients souffrent d'hémorragies mettant leur vie en danger.

RÉFÉRENCES

1. Poston J, Kruse-Jarres R. The role of emicizumab in acquired hemophilia A. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023 Dec 8;2023(1):24-30. doi: 10.1182/hematology.2023000462
2. Tiede A. Immunotherapy of acquired hemophilia A. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023 Dec 8;2023(1):19-23. doi: 10.1182/hematology.2023000461.
3. Tiede A, Hart C, Knöbl P, Greil R, Oldenburg J, Sachs UJ, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2023 Nov;10(11):e913-e921. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00280-6. Epub 2023 Oct 16.
4. H. Al-Samkari and E.J. Neufeld. Novel therapeutics and future directions for refractory immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 2023; 203:65-78.
5. Song AB, Al-Samkari H. Adenovirus-associated thrombosis and thrombocytopenia: an emerging anti-PF4 disorder. *Haematologica*. 2024 Feb 8. doi: 10.3324/haematol.2023.284460.
6. Greinacher A, Warkentin TE. Thrombotic anti-PF4 immune disorders: HIT, VITT, and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023 Dec 8;2023(1):1-10.
7. Dorgalaleh A, Shabannezhad A, Hassani S. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: pathophysiology and diagnosis. *Ann Hematol*. 2023 Nov 30. doi: 10.1007/s00277-023-05563-1.
8. Liu Z, Li L, Zhang H, Pang X, Qiu Z, Xiang Q, Cui Y. Platelet factor 4 (PF4) and its multiple roles in diseases. *Blood Rev*. 2023 Nov 23:101155. doi: 10.1016/j.blre.2023.101155.
9. Van Doren L, Steinheiser M, Boykin K, Taylor KJ, Menendez M, Auerbach M. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol*. 2024 Jan 29. doi: 10.1002/ajh.27220. Online ahead of print

ACTUALITÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME

Marie-Christiane Vekemans

Le traitement d'induction chez les patients éligible à la greffe, les triplettes enterrées...

Pas trois mais quatre drogues chez les patients éligibles à la greffe

En Belgique, le standard de traitement pour les patients avec un nouveau diagnostic de myélome multiple (NDMM) éligibles à la greffe consiste en un traitement d'induction associant un inhibiteur du protéasome (IP), un immunomodulateur (IMiD) et la dexaméthasone suivi d'une chimiothérapie intensive avec autogreffe, puis d'un traitement de maintenance avec lénalidomide. Nous n'avons accès qu'au schéma VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone) alors que le schéma VRD (bortezomib, lenalidomide, dexaméthasone) est largement utilisé dans la plupart des pays. Mais le standard de traitement actuellement reconnu consiste en une quadruplette qui inclut le daratumumab, un anticorps monoclonal anti-CD38. Dans le contexte de greffe, cette molécule a fait l'objet de différentes études, que ce soit en association avec VTD (CASSIOPEIA)(1) ou VRD (GRIFFIN)(2), avec un bénéfice clinique significatif en terme de taux de réponse, de maladie résiduelle (MRD) ou de survie sans progression (SPP).

Lors du dernier congrès américain d'Hématologie à San Diego en décembre 2023, ont été rapportés les résultats de l'essai de phase 3 PERSEUS qui a étudié la combinaison du daratumumab au VRD (3), avec comme objectif principal, la SSP. Plus de 700 patients ont été inclus dans cet essai. Avec un suivi médian de 47 mois, l'objectif principal de l'essai est atteint avec une SSP très significativement supérieure dans le bras dara-VRD (SSP à 4 ans de 84% contre 67% dans le bras VRD (HR = 0,42)). Cet avantage est retrouvé pour tous les sous-groupes de patients, notamment ceux présentant un haut risque cytogénétique. Le pourcentage de patients obtenant une réponse complète ou mieux (\geq RC) est plus élevé dans le bras dara-VRD (88% vs. 70%), de même que le pourcentage de patients atteignant une MRD négative (75% vs. 47%). Cet essai PERSEUS, publié maintenant dans le *New England Journal of Medicine* (4), permettra nous l'espérons, d'obtenir l'approbation de la combinaison dara-VRD chez les patients éligibles à l'autogreffe. Les résultats d'efficacité sont très impressionnants, avec une SSP médiane qui sera probablement proche de 10 ans, confirmant la transformation du pronostic du myélome déjà amorcée depuis plusieurs années.

Une autre étude a fait l'objet d'une présentation en séance plénière à ce congrès. Il s'agit de l'étude IsKia qui a investigué, chez des patients éligibles à la greffe, l'apport de l'isatuximab, un autre anticorps monoclonal anti-CD38, au schéma KRd (carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone), en induction pré-greffe et en consolidation post-greffe (5). L'objectif primaire de l'étude était l'évaluation du taux de MRD négative à 10^{-5} par NGS après la consolidation.

Un total de 302 malades a été inclus dans l'essai, avec près de 20% d'entre eux considérés à haut risque (HR) cytogénétique (del (17p) et/ou t(4;14) et/ou t(14;16)), 9%, à ultra HR (double 'hit', incluant del (17p) et/ou t(4;14) et/ou t(14;16) et gain/amp(1q)). L'addition d'isatuximab au schéma KRd permet d'augmenter de manière significative le taux de MRD (77% vs 67% dans le bras KRd ($p = 0,049$)), et ce, à toutes les phases de traitement et quel que soit le risque cytogénétique (76% chez les HR, 77% chez les double hit, taux comparable aux patients avec risque standard (SR)(79%)). Avec un suivi médian de 20 mois, il n'y a pas de différence en termes de SSP, la SSP à un an étant de 95% dans les 2 bras.

Au total, ces données enterrent définitivement l'induction par une triplette, qu'elle soit de type VRd ou KRd, et confirment le rôle d'une induction à base d'une quadruplette utilisant un anticorps monoclonal.

Iberdomide, un bon candidat pour la maintenance après autogreffe ?

Le lénalidomide est le standard de traitement en maintenance après autogreffe, avec un bénéfice démontré à la fois en termes de SSP et de survie globale. L'iberdomide est un modulateur de la cereblon E3 ligase, une molécule apparentée aux IMiDs, dont l'affinité pour sa cible est 20 fois plus forte que celle du lénalidomide ou du pomalidomide. Cette molécule est testée avec succès chez des patients atteints de MM en rechute avancée, réfractaire au lénalidomide et au pomalidomide.

L'étude EMN26 (6) est une étude de phase 2 menée dans 4 pays européens, qui a évalué 3 doses d'iberdomide administré en maintenance après autogreffe, avec comme objectif principal, l'amélioration de la réponse après autogreffe. L'étude a inclus 111 patients dans les différentes cohortes, les résultats rapportés concernent les 69 patients ayant reçu au moins 6 cycles de traitement, ou l'ayant interrompu pour une raison ou une autre. En terme

d'efficacité, les résultats encore préliminaires sont encourageants avec un doublement du taux de RC/RC stricte entre l'inclusion et la fin du 6^e cycle (passage de 26 et 29% à 50 et 60% respectivement pour les cohortes de 1 et 1,3 mg). Cette amélioration de la réponse se compare favorablement avec les résultats historiques obtenus avec le lénalidomide en entretien. La tolérance de l'ibéridomide est très proche de celle observée avec le lénalidomide, les principaux effets indésirables de grade 3 ou 4 concernant des neutropénies, infections ou des plaintes de fatigue.

La prise en charge des rechutes dominée par l'immunothérapie

Teclistamab, premières données de vie réelle

Le teclistamab est un anticorps bispécifique anti-BCMAxCD3 approuvé pour le traitement des patients atteints de MM en rechute après au moins 3 lignes de traitement et exposés aux 3 classes thérapeutiques (IMiD, IP et anticorps anti-CD38), sur base de l'étude d'enregistrement MajesTEC-1. Après avoir bénéficié d'un accès précoce, cet anticorps est maintenant remboursé en Belgique depuis la fin de l'année 2023.

Les données de vie réelle sont capitales pour évaluer l'efficacité de ces nouvelles options thérapeutiques dans une population de patients moins sélectionnée que dans les essais cliniques. Les données de vie réelle de 102 patients traités dans 5 centres aux États-Unis ont été rapportées récemment (7). Il s'agit de patients en rechute (médiane de 6 lignes antérieures), réfractaires aux 3 classes thérapeutiques pour 92% d'entre eux. Point important, plus de 80% de ces patients ne remplissaient pas les critères d'inclusion de l'étude d'enregistrement MajesTEC-1, une proportion importante d'entre eux (55%) ayant déjà reçu un traitement anti-BCMA, les autres présentant un mauvais état général (ECOG \geq 2, 28%) ou des cytopénies de grade 3-4 (26%). En terme de tolérance, 65% des patients ont présenté un syndrome de relargage des cytokines (CRS), tous de grade 1 ou 2, à l'exception d'un patient, ce qui est très semblable à ce qui est rapporté dans l'étude MajesTEC-1. En terme d'efficacité, avec un suivi médian très court (3 mois), le taux de réponse globale est de 64%, résultats semblables à ceux de l'étude d'enregistrement. En revanche, la SSP médiane n'est que de 5 mois, très inférieure aux 11 mois rapportés dans l'étude princeps.

Prédire la réponse au teclistamab ?

Malgré des taux de réponse excellents chez des patients présentant un MM en phase très avancée, environ un tiers d'entre eux ne répond pas au teclistamab (résistance primaire), et la grande majorité des patients répondeurs

perdent leur réponse et finissent par progresser (résistance secondaire).

De manière à mieux appréhender ces phénomènes de résistance, une analyse des biomarqueurs de réponse a été conduite chez les patients traités par teclistamab dans l'étude MajesTEC-1 (8). Ni l'expression pré-thérapeutique de BCMA ni l'expression du BCMA soluble ne sont associés à la réponse au traitement. De plus, l'analyse des cellules tumorales à la progression ne signale pas de différence d'expression de BCMA, montrant que la perte de BCMA ne semble pas un mécanisme fréquemment impliqué dans la résistance secondaire, bien que des mutations de BCMA ne puissent être exclues. En revanche, le phénotype T semble un mécanisme majeur de résistance. En effet, la présence et la persistance d'un phénotype T « épuisé » (notamment expression LAG3, PD-1) sont plus fréquemment observées chez les patients non répondeurs, de même qu'une expression élevée de lymphocytes Treg immunosuppresseurs. Ces résultats soulignent l'importance d'un système immunitaire 'en bonne forme', de façon à maintenir la réponse aux anticorps bispécifiques.

La connaissance de ces mécanismes de résistance primaire et/ou secondaire à ces anticorps est indispensable pour identifier les patients les plus à même de répondre ou non, mais également pour permettre de déterminer les meilleures combinaisons (IMiD, anti-PD-1, etc.) et les meilleures séquences de traitement.

Infection sous anticorps bispécifiques anti-BCMA, données de vie réelle

Si on ne peut nier l'efficacité des anticorps bispécifiques chez les patients atteints de MM en phase avancée, il est bien établi que les infections sont un des effets indésirables les plus fréquents de cette classe thérapeutique.

Une étude rétrospective multicentrique (14 centres français de l'IFM) a colligé les données ayant trait à l'incidence et aux caractéristiques des infections chez 229 patients atteints de MM traités par anticorps bispécifiques ciblant BCMA (n = 200) ou GPRC5D (n = 29)(9). Après un suivi médian de 7 mois, 2/3 des patients ont présenté une infection, pour la moitié de grade >3 et ayant conduit à une hospitalisation dans 56% des cas, au décès dans 9% (20 patients). En majorité, ces infections surviennent au cours des 6 premières semaines de traitement et sont principalement bactériennes (56%), moins fréquemment virales (38%, dont 8 cas de CMV et 2 cas d'infections à JC virus). Il s'agit essentiellement d'infections respiratoires et de bactériémies. Le risque d'infection est plus élevé chez les patients traités par anti-BCMA (versus GPRC5D) et ceux ayant reçu une corticothérapie pour le traitement d'un CRS/ICANS.

Ces données de vie réelle sont fondamentales pour améliorer la prise en charge d'infections survenant sous anticorps bispécifiques, pour lesquelles les recommandations internationales insistent sur la prophylaxie (immunoglobulines, valaciclovir, cotrimoxazole, vaccinations, etc.).

Anticorps bispécifique, vers une association aux immunomodulateurs ?

Talquetamab, encore mieux avec le pomalidomide

Le talquetamab est un anticorps bispécifique qui cible GPRC5DxCD3 et qui a démontré son efficacité dans l'étude MONUMENTAL-1 chez des patients atteints de MM en rechute après au moins 3 lignes de traitement et exposés aux 3 classes thérapeutiques. Plusieurs études évaluent maintenant les possibilités de combiner un bispécifique avec un IMiD, lénalidomide ou pomalidomide, sur base de leurs propriétés de promouvoir l'activité des lymphocytes T. Dans l'étude de phase Ib MONUMENTAL-2, 35 patients avec un nombre médian de 3 traitements antérieurs, ont été inclus dans une cohorte associant le pomalidomide au talquetamab (10). Avec un suivi médian d'environ 1 an, le taux de réponse globale est de 94% (talquetamab 0,4 mg/kg hebdomadaire) et 84% (talquetamab 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines), et la SSP à 9 mois est de 93% et 75% respectivement pour ces 2 dosages. Les principales toxicités de grade 3-4 sont hématologiques (neutropénie, 54%) et infectieuses (22%, dont 15% d'infections pulmonaires). Près de la moitié des patients ont dû bénéficier d'une réduction de dose du pomalidomide en raison d'effets indésirables. Les autres effets indésirables retrouvés sont liés au talquetamab et concernent un CRS (74%), et les toxicités cutanéomuqueuses habituelles, essentiellement de grade 1/2. Ces résultats très prometteurs justifient les essais cliniques en cours évaluant les associations bispécifiques - agent immuno-modulateur.

CAR-T anti-BCMA, vers une utilisation dès la 2^e ou la 3^e ligne ?

Les CAR-T sont actuellement disponibles dans de nombreux pays - mais pas en Belgique - pour le traitement des patients atteints de MM en rechute après au moins 3 lignes de traitement et exposés aux 3 classes thérapeutiques.

L'essai de phase 3 KarMMa-3 a comparé l'ide-cel, CAR-T anti-BCMA, à différents traitements standard (dara-pomalidomide-dexaméthasone, dara-Vd, ixazomib-lénalidomide-dexaméthasone, carfilzomib-dexaméthasone ou élotuzumab-pomalidomide-dexaméthasone) chez 386 patients en rechute après 2 à 4 lignes de traitement.

Cette étude initialement publiée en 2023 dans le *New England Journal of Medicine* (11) a fait l'objet d'une mise à jour, avec un suivi médian actuel de 31 mois (12). L'objectif principal de l'étude, la SSP, est atteint avec un avantage très significatif de SSP avec une médiane de 13,8 mois pour ide-cel, contre 4,4 mois pour le bras contrôle (HR = 0,49; $p < 0,0001$). Cette actualisation confirme également un avantage significatif en SSP2 (23,5 contre 16,7 mois), montrant que le bénéfice en SSP est maintenu en incluant la ligne thérapeutique suivante. Ce suivi plus long ne met pas en évidence de nouveaux signaux de tolérance, en particulier, pas de toxicité neurologique tardive (syndrome parkinsonien, Guillain-Barré) comme cela a pu être observé avec d'autres CAR-T anti-BCMA. Cette actualisation de KarMMa-3 plaide pour une utilisation plus précoce des CAR-T, avant la 4^e ligne comme c'est le cas actuellement dans les programmes d'accès précoce.

Dès la première rechute, l'autre CAR-T anti-BCMA, ciltacel, a également démontré des résultats spectaculaires dans le cadre de l'essai de phase 3 CARTITUDE-4, chez des patients réfractaires au lénalidomide (13). On espère donc un accès rapide à cette thérapeutique pour nos patients dès la première rechute !

CAR-T, deux ciblent valent mieux qu'une... !

Améliorer l'efficacité des CAR-T est d'une importance capitale, cibler 2 antigènes tumoraux est certainement une des voies d'amélioration potentielles.

Dans une étude de phase 1, des auteurs chinois ont proposé un CAR-T dénommé GC012F, dirigé contre BCMA et CD19, et dont une des particularités repose sur une capacité de fabrication très courte (24-48 h)(14). Ce CAR a été étudié chez des patients atteints de NDMM, ayant des facteurs de mauvais pronostic (del (17p), t(4;14), t(14;16) ou amp(1q), ou une maladie extramédullaire). Avec un suivi médian de 13,6 mois, ce CAR testé chez 22 malades permet d'obtenir 100% de réponse globale, 96% de RC stringente, et une MRD négative avec un seuil de sensibilité à 10^{-6} chez tous les patients, dès le premier mois. Les durée médiane de réponse et de SSP ne sont pas atteintes à ce stade. Sur le plan de la tolérance, un CRS a été rapporté chez 6 patients (27%), mais de bas grade (grades 1 et 2). Il n'y a pas eu de cas de neurotoxicité ou de décès toxique, et une expansion rapide et robuste du CAR a été observée.

Ces données extrêmement encourageantes confortent le concept d'un ciblage double des CAR-T dans le MM. La pertinence d'utiliser le CD19 en tant que cible pourrait être mise en balance avec d'autres antigènes tumoraux comme le GPRC5D.

RÉFÉRENCES

- Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, *et al.* Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(10): 1378-1390.
- Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, Kaufman JL, Reeves B, Rodriguez C, *et al.* Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023; 10(10): e825-e837.
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, *et al.* Phase 3 randomized study of daratumumab (dara) + borteomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) versus VRd alone in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT): primary results of the Perseus trial. *Blood.* 2023; 142(suppl 2): LBA-1.
- Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, *et al.* Phase 3 randomized study of daratumumab (dara) + borteomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) versus VRd alone in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT): primary results of the Perseus trial. *NEJM.* 2024; 390 :301-313.
- Gay F, Roeloffzen W, Dimopoulos MA, Rosinol L, van der Klift M, Mina R, *et al.* Results of the phase 3 randomized Iskia trial: isatuximab-carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone as pre-transplant induction and post-transplant consolidation in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood.* 2023; 142(suppl 1): 4.
- Van den Donck NWCJ, Touzeau C, Terpos E, Perrot A, Mina R, de Ruijter M, *et al.* Ibrdomide maintenance after autologous stem cell transplantation in newly diagnosed MM: first results of the phase 2 EMN26 study. *Blood.* 2023; 142(suppl 1): 208.
- Dima D, Davis DJ, Ahmed N, Sannareddy A, Shaikh H, Mahmoudjafari Z, *et al.* Real-world safety and efficacy of teclistamab for patients with heavily pretreated relapsed-refractory multiple myeloma; *Blood.* 2023; 142(suppl 1): 3330.
- Vishwamitra DS, Skerget S, Cortes D, Perova T, Lau O, Davis C, *et al.* Longitudinal correlative profiles of responders, ninresponders, and those with relapse on treatment with teclistamab in the phase 1/2 MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2023; 142(suppl 1): 455.
- Cellerin E, Jourdes A, Brousse X, Vallet N, Cartau T, Denis B, *et al.* Cumulative incidence and characteristics of infections requiring treatment, delay in treatment administration or hospitalization in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with anti-BCMA or anti-GPRC5D bispecific antibodies. *Blood.* 2023; 142(suppl 1): 1005.
- Matous JV, Biran N, Perrot A, Berdej aJG, Dorritie K, van Elssen J, *et al.* Talquetamab + pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: safety and preliminary efficacy results from the phase 1b MonumentAL-2 study. *Blood.* 2023; 142(suppl 1): 1014.
- Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, *et al.* Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *NEJM.* 2023; 388: 1002-1014.
- Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, *et al.* Ide-cel or standard (std) regimens in patients with triple-class exposed (TCE) relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): an updated analysis from KarMMa-3. *Blood.* 2023; 142 (suppl 1): 1028.
- San Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, *et al.* Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2023; 389: 335-347.
- Du J, Qiang W, Lu J, Jia Y, He H, Liu J, *et al.* Updated results of a phase 1 open-label single-arm study of dual targeting BCMA and CD19 Fastcar-T cells (GC012F) as first-line therapy for transplant-eligible newly diagnosed high-risk multiple myeloma. *Blood.* 2023; 142 (suppl 1): 1022.

Cablivi® 1 flacon injectable 10 mg poudre et solvant pour solution injectable € 3 634, 53 (hospitalisé)
 € 3 641, 64 (ambulatoire)

Cablivi[®]
 caplacizumab

Purpura

Thrombocytopénia† ● MAHA
 Organ involvement

Cablivi[®]
 caplacizumab

HOME

aTTP diagnosed

Dès que le diagnostic du PTTa est posé, commencez par CABLIVI[®]

Cablivi[®] protège endéans les 24 heures contre la formation des microthrombi^{1,2}

Plus d'informations disponibles sur notre portail HCP :
MySanofi.be



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Cablivi 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque flacon de poudre contient 10 mg de caplacizumab*. Chaque seringue préremplie de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables. *Le caplacizumab est un Nanobody bivalent humanisé produit dans *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre lyophilisée blanche. Le solvant est un liquide limpide et incolore. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Cablivi est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Cablivi doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de patients présentant une microangiopathie thrombotique. **Posologie. Première dose.** Injection intraveineuse de 10 mg de caplacizumab avant échange plasmatique. **Doses ultérieures.** Administration sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab à la fin de chaque échange plasmatique pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab pendant 30 jours après l'arrêt du traitement quotidien par échange plasmatique. Si, à la fin de cette période, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de 10 mg de caplacizumab jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (par ex., normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13). Dans le programme de développement clinique, le caplacizumab a été administré quotidiennement pendant une durée maximale de 65 jours. Aucune donnée sur un retraitement avec caplacizumab n'est disponible. **Dose oubliée.** En cas d'oubli d'une dose de Cablivi, celle-ci peut être administrée dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle la dose aurait dû être administrée, la dose oubliée ne doit PAS être administrée et la dose suivante doit être administrée en suivant le schéma posologique habituel. **Populations particulières. Insuffisance rénale.** Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique.** Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Pour les considérations particulières chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, voir la rubrique 4.4. **Personnes âgées.** Bien que l'expérience relative à l'utilisation du caplacizumab chez les personnes âgées soit limitée, aucune donnée ne suggère qu'un ajustement de la dose ou des précautions particulières soient nécessaires chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité du caplacizumab dans la population pédiatrique n'ont pas été établies dans les essais cliniques. La posologie de Cablivi chez les adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg est la même que pour la population adulte. Aucune recommandation de posologie ne peut être faite dans la population pédiatrique pesant moins de 40 kg. **Mode d'administration.** La première dose de Cablivi doit être administrée par injection intraveineuse. Les doses suivantes doivent être administrées par injection sous-cutanée dans l'abdomen. Éviter d'injecter dans la zone située autour du nombril, et les injections consécutives ne doivent pas être pratiquées dans le même quadrant abdominal. Les patients ou les aidants peuvent injecter le médicament après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée. Pour les instructions concernant la reconstitution de Cablivi avant administration, voir la rubrique 6.6. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité.** Les effets indésirables les plus fréquents lors des essais cliniques ont été l'épistaxis, les céphalées et les saignements gingivaux. L'effet indésirable grave le plus fréquent était l'épistaxis. **Tableau récapitulatif des effets indésirables.** Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classes de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Infarctus cérébral
Affections oculaires		Hémorragie oculaire*
Affections vasculaires		Hématome*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis*	Dyspnée, hémoptysie
Affections gastro-intestinales	Saignement gingival*	Hématémèse*, selles sanglantes*, hémorragie gastro-intestinale supérieure*, hémorragie hémorroïdale*, hémorragie rectale*, hématome de la paroi abdominale*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie*
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie*, hémorragie vaginale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, fatigue	Hémorragie au site d'injection*, prurit au site d'injection, érythème au site d'injection, réaction au site d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédés		Hémorragie sous-arachnoïdienne*

*Saignements : voir ci-dessous. **Description de certains effets indésirables. Saignement.** Lors des études cliniques, des saignements se sont produits dans différents systèmes d'organes, indépendamment de la durée du traitement. Dans le cadre de la post-commercialisation, des cas de saignements majeurs, y compris des saignements mettant en jeu le pronostic vital et des saignements fatals, ont été rapportés chez des patients recevant du caplacizumab, principalement chez ceux utilisant de manière concomitante des agents antiplaquettaires ou des anticoagulants. En cas de saignement cliniquement significatif, envisager les mesures décrites aux sections 4.4 et 4.9. **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 : **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 – crpv@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél. : (+352) 24785592 – Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Ablynx NV, Technologiepark 21, 9052 Zwijnaarde, Belgique. **Représentant local** : Sanofi Belgium, Leonardo Da Vincilaan 19, 1831 Diegem, Tél. 02 710 54 00. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/18/1305/001, EU/1/18/1305/002, EU/1/18/1305/003. **Délivrance** : sur prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 31 août 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 06/2022.

* En combinaison avec des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs
 † Severe thrombocytopenia (typically <30 x 10⁹/L)
 1. Peyvandi F et al., N Engl J Med. 2016;374(6):511-22
 2. Cablivi[®] SmPC, 06/2022

sanofi

INNOVATIONS 2023 EN HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

Transplantation, MICI et stéatose hépatique : quelques nouveautés en 2023

L'année 2023 a comporté plusieurs mises au point et avancées en hépato-gastro-entérologie. L'impact délétère de la fragilité et de la sarcopénie sur le pronostic des patients atteints de cirrhose et en liste de transplantation étant clair, un trajet de soins de pré-habilitation à la greffe et réhabilitation jusqu'à deux années post-greffe hépatique a vu le jour. Il comprend une évaluation nutritionnelle et fonctionnelle complète des patients et offre une meilleure prise en charge diététique, kinésithérapeutique et psycho-sociale. Pour les maladies chroniques intestinales, deux nouveaux médicaments sont désormais disponibles : le risankizumab dans la maladie de Crohn et l'upadacitinib dans la rectocolite. Leur bénéfice et leur place parmi les nombreux autres traitements disponibles sont présentés. Enfin, une uniformisation de la nomenclature des maladies hépatiques stéatosiques a été publiée et acceptée par les sociétés scientifiques. Les deux principales maladies stéatosiques sont la maladie du foie liée à l'alcool (ALD) et la maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MASLD). Celles-ci peuvent coexister chez un même patient (MetALD). Cet article reprend les critères de diagnostic de ces affections fréquentes.

Géraldine Dahlqvist, Olivier Dewit, Nicolas Lanthier, Peter Stärkel

MOTS-CLÉS ► Transplantation, fragilité, exercice, MICI, risankizumab, upadacitinib, maladie hépatique stéatosique, maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique, stéatohépatite métabolique

Transplantation, chronic inflammatory bowel disease, and hepatic steatosis: highlights in 2023

The year 2023 marked numerous developments and advances in the field of hepato-gastroenterology. The deleterious impact of frailty and sarcopenia on the prognosis of patients with cirrhosis, listed for transplantation, is clear. A care pathway that covers pre-transplant preparation and rehabilitation for up to two years after liver transplantation has been developed. It includes a full nutritional and functional assessment of patients and offers enhanced dietetic, physiotherapeutic, and psychosocial care. For inflammatory bowel diseases, two new drugs have emerged: risankizumab for Crohn's disease and upadacitinib for ulcerative colitis. Their benefits and significance relative to existing treatments are presented. Finally, a standardized nomenclature for steatotic liver disease (SLD) has been published and accepted by the scientific communities. The two main SLDs are alcohol-related liver disease (ALD) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Patients suffering from both diseases are classified as MetALD. This article reviews the diagnostic criteria for these common conditions.

KEYWORDS

Transplantation, frailty, exercise, IBD, risankizumab, upadacitinib, steatotic liver disease (SLD), MASLD, MASH

SOMMAIRE

(P)ré-habilitation en transplantation hépatique : vers une médecine plus holistique

Géraldine Dahlqvist

Les traitements des MICI : quoi de neuf en 2023 ?

Olivier Dewit

Maladie stéatosique du foie : uniformisation de la nomenclature

Nicolas Lanthier, Peter Stärkel

AFFILIATIONS

Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, Département de Médecine interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE :

Pr. Nicolas Lanthier, MD, PhD

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'Hépatologie-Gastroentérologie

UCLouvain

Avenue Hippocrate, 10

B-1200 Bruxelles

Tel: 02/764.28.22

nicolas.lanthier@saintluc.uclouvain.be

(P)RÉ-HABILITATION EN TRANSPLANTATION HÉPATIQUE : VERS UNE MÉDECINE PLUS HOLISTIQUE

Géraldine Dahlqvist

D'abord utilisé en gériatrie, le concept de fragilité est défini par une réduction de la résilience physiologique, rendant l'individu plus susceptible aux stress physiologiques et pathologiques. Les maladies hépatiques chroniques, dont la cirrhose est le stade ultime, entraînent des modifications métaboliques augmentant le risque de développer de la fragilité, notamment via une réduction de la synthèse protéique ou via une hyperammoniémie elle-même toxique pour les muscles. Ces modifications sont également à l'origine d'une dénutrition progressive accentuant ce phénomène. La cirrhose favorise donc la fragilité, qui en elle-même majore le risque de décompensation cirrhotique entraînant un cercle vicieux menant à une dégradation progressive de la situation fonctionnelle globale du sujet et de sa fonction hépatique occasionnant inévitablement des complications pouvant à terme mener au décès. Les score de Child-Pugh ou de MELD ne témoignent malheureusement pas correctement de cette réalité.

En 2017, une équipe américaine a déterminé un index de fragilité, le Liver Frailty Index (LFI) pour les patients souffrant d'une cirrhose et nécessitant une transplantation hépatique, considérant que les patients fragiles nécessitaient une priorisation en liste d'attente de greffe quel que soit leur score MELD. L'idée était de définir un score à partir de variables fonctionnelles faciles à obtenir en routine: le genre, la mesure de la force de préhension avec un dynamomètre, un test d'équilibre et un test de lever de chaise (temps pour obtenir 5 répétitions). Ce LFI a démontré une capacité à prédire la mortalité en liste d'attente et après la transplantation hépatique (1). De plus, il a été récemment démontré qu'il permettait de prédire la qualité de vie des patients après la transplantation hépatique (2). Mais, est-il possible d'améliorer ces paramètres via des interventions spécifiques? Les données s'accumulent pour démontrer l'importance de l'exercice physique dans la prise en charge de nombreuses pathologies chroniques et dans la prépara-

tion des interventions chirurgicales plus ou moins lourdes, c'est l'« *Exercise Medicine* ». Dans le contexte chirurgical, le but est de réduire la réponse au stress chirurgical permettant de diminuer la morbidité post-opératoire et la durée d'hospitalisation (3). Forts de ces connaissances, les spécialistes en transplantation tentent maintenant d'étudier l'impact d'une pré-habilitation et d'une réhabilitation sur les paramètres musculaires, nutritionnels et la fragilité afin d'évaluer l'impact sur la morbidité et la mortalité péri-greffe (4). Des études randomisées évaluant des interventions nutritionnelles et kinésithérapeutiques sont attendues. Elles sont néanmoins difficiles à mener pour différentes raisons : hétérogénéité de la population en attente de greffe hépatique, manque d'adhérence à un projet de réhabilitation soutenu, difficultés d'améliorer le statut nutritionnel chez les patients Child-Pugh C, ...

L'étude PRIMER a cependant permis de démontrer que de telles études étaient réalisables moyennant des dispositifs de rappels et d'encouragements par sms, le prêt d'une montre connectée et un incitant financier. Elle a pu démontrer une augmentation du nombre de pas quotidiens significativement plus importante chez les patients dans le bras interventionnel par rapport au bras contrôle (5). C'est dans ce contexte que l'INAMI a développé, avec les professionnels du secteur de la transplantation abdominale, un trajet de soin de pré-habilitation à la greffe et réhabilitation jusqu'à deux années post-greffe hépatique. Ce trajet comprend une évaluation nutritionnelle et fonctionnelle complète des patients par un spécialiste en médecine physique en collaboration avec les paramédicaux et les hépatologues et offre des possibilités accrues de suivis diététiques, kinésithérapeutiques et psycho-sociaux. Ce trajet de soin prendra effet à partir du 1^{er} février 2024. Il nous permettra d'obtenir des meilleurs résultats tant en termes de morbi-mortalité mais également en termes de qualité de vie.

RÉFÉRENCES

1. Wang M, Shui AM, Ruck J, *et al.* The liver frailty index is a predictor of healthcare utilization after liver transplantation in older adults. *Clin Transplant.* 2023;e15219.
2. Lai JC, Shui AM, Duarte-Rojo A, *et al.* Association of Frailty With Health-Related Quality of Life in Liver Transplant Recipients. *JAMA Surg.* 2023;158(2):130-8.
3. Joliat G-R, Kobayashi K, Hasegawa K, *et al.* Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg.* 2023;47(1):11-34.
4. Annema C, De Smet S, Castle EM, *et al.* European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement on Prehabilitation for Solid Organ Transplantation Candidates. *Transpl Int.* 2023;36:11564.
5. Serper M, Jones LS, Clement T, Reddy RK, Reese PP. A randomized, controlled, prehabilitation intervention to maximize early recovery (PRIMER) in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2024;30(1):10-9.

LES TRAITEMENTS DES MICI : QUOI DE NEUF EN 2023 ?

Olivier Dewit

Au cours des dix dernières années, le nombre de traitement disponible dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) s'est considérablement étoffé. Le tableau reprend tous les traitements actuellement disponibles et remboursés dans les MICI (Figure 1). Ceux utilisés ou remboursés dans les 2 pathologies sont indiqués en

noir, ceux spécifiques à la maladie de Crohn (MC) sont en bleu et ceux spécifiques à la rectocolite (RC) sont en vert.

Durant les derniers mois, deux nouveaux médicaments se sont ajoutés à ceux déjà disponibles (Figure 1) : le risankizumab (RZB - Skyrizi®) dans la MC et l'upadacitinib (UPA - Rinvoq®) dans la RC.

FIGURE 1. Traitements des maladies inflammatoires intestinales en 2024.

Traitements des MICI, maladie de Crohn et rectocolite en 2024

Poussée	Maintien en rémission
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Aminosalicylés - sulphasalazine (Salazopyrine®) - dérivés 5-ASA ❖ Immunosuppresseurs - corticoïdes classiques (Medrol®, Solumedrol®) - corticoïdes topiques (Clipper®, Entocort®, Budenofalk®) - ciclosporine (colite grave) ❖ Biologiques <u>Anti-TNF:</u> - infliximab (Remicade®, Remsima®, Flixabi®,...) - adalimumab (Humira®, Imraldi®, Hulio®,...) - golimumab (Simponi®) <u>Anti-α4β7:</u> - vedolizumab (Entyvio®) <u>Anti-IL-12-23:</u> - ustekinumab (Stelara®) - risankizumab (Skyrizi®) ❖ « Petites molécules » <u>Anti-JAK:</u> - tofacitinib (Xeljanz®) - filgotinib (Jyseleca®) - upadacitinib (Rinvoq®) <u>Anti-SP1:</u> - ozanimod (Zeposia®) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Aminosalicylés - sulphasalazine (Salazopyrine®) - dérivés 5-ASA ❖ Immunosuppresseurs - azathioprine (Imuran®) - mercaptopurine (Puri-Nethol®) - méthotrexate (Ledertrexate®) ❖ Biologiques <u>Anti-TNF:</u> - infliximab (Remicade®, Remsima®, Flixabi®,...) - adalimumab (Humira®, Imraldi®, Hulio®,...) - golimumab (Simponi®) <u>Anti-α4β7:</u> - vedolizumab (Entyvio®) <u>Anti-IL-12-23:</u> - ustekinumab (Stelara®) - risankizumab (Skyrizi®) ❖ « Petites molécules » <u>Anti-JAK:</u> - tofacitinib (Xeljanz®) - filgotinib (Jyseleca®) - upadacitinib (Rinvoq®) <u>Anti-SP1:</u> - ozanimod (Zeposia®)

Le RZB est un nouveau biologique, anti-IL-23 sélectif, disponible en deuxième ligne (après anti-TNF ou anti-intégrine) dans la MC depuis le 1^{er} septembre 2023 (1,2). Il s'agit d'une évolution de son « cousin » l'ustekinumab (UST- Stelara®), à la fois anti-IL-12 et anti-IL-23. Ce dernier est remboursé en Belgique depuis 2017 dans la MC et depuis 2020 dans la RC, mais est utilisé depuis beaucoup plus longtemps pour le psoriasis (2009) ou l'arthrite psoriasique. Tout comme l'UST, le RZB a un excellent profil de sécurité, sans effet secondaire significatif. Le RZB cible la sous-unité p19 de l'IL-23, spécifique à celle-ci à la différence de l'UST qui cible la sous-unité p40 commune aux deux interleukines 12 et 23. C'est cette dernière IL-23 qui apparaît comme la plus

importante dans la médiation de l'inflammation chronique dans les MICI. L'étude « Sequence », présentée en octobre 2023 au congrès européen de gastro-entérologie, a comparé chez 520 patients, l'UST et le RZB « en face-à-face randomisé » dans le traitement de la MC (3). Le RZB s'est révélé plus efficace sur tous les objectifs définis. La rémission clinique à la semaine 24 était obtenue chez près de 59% des patients traités par RZB vs 40.5% par UST; et le taux de cicatrisation endoscopique était doublé (32% RZB vs 16% UST) à la semaine 48. Ces résultats sont impressionnants d'autant plus qu'il s'agissait de patients avec MC sévère en échec le plus souvent de plusieurs lignes de traitement. Le profil de sécurité des deux traite-

ments était comparable. Le RZB est administré en IV à la dose de 600 mg aux semaines 0, 4 et 8 suivi, à partir de la semaine 12, d'une injection sous-cutanée de 360 mg toutes les 8 semaines en traitement d'entretien. Un autre anti-IL-23, le mirikizumab (Omvoh®) devrait être commercialisé en 2024 dans la RC. Le guselkumab (Tremfya®), anti-IL-23 également, est déjà commercialisé en dermatologie (psoriasis) et poursuit son développement en phase 3 dans les MICI. La classe des anti-IL23 se positionne clairement comme un acteur essentiel du traitement des MICI.

L'UPA est le 3^e arrivé dans la famille des inhibiteurs de la Janus kinase pour le traitement de la RC en 2023 (Figure 1) (4). Tout comme le filgotinib (Jyseleca®), il se caractérise par une plus grande sélectivité pour la sous-unité JAK1. Le but est d'obtenir davantage d'efficacité pour moins de potentiels effets secondaires. Ces traitements sont efficaces tant pour l'induction que pour le maintien de la rémission de la maladie. L'UPA est habituellement démarré avec une dose de 45 mg quotidienne pendant 12 semaines puis un relais par 30 voire 15 mg/ jour comme traitement au long cours. Pour rappel un des grands avantages des anti-JAK est leur rapidité d'action permettant de diminuer la durée d'exposition aux corticoïdes et d'amener assez rapidement le patient en rémission. Ils sont remboursés à

partir de la deuxième ligne, c'est-à-dire après l'échec d'une première ligne de traitement biologique (anti-TNF ou anti-intégrines). On reste prudent dans leur prescription aux patients, surtout masculins, de plus de 65 ans, tabagiques ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (risque accru de thrombophlébite, d'embolie pulmonaire, d'incident vasculaire et de néoplasie du poumon). Cette prudence est liée à un signal d'alerte par l'EMA observée pour les anti-JAK non-sélectifs et globalisée pour l'instant à tous les anti-JAK existants. L'UPA est par ailleurs le premier anti-JAK à avoir obtenu son remboursement en Belgique pour la MC (depuis le 1 février 2024), également à partir de la deuxième ligne de traitement (5). Son positionnement attendu sera, certainement dans un premier temps, plutôt en 3^e ligne chez la majorité des patients. Cependant son efficacité dans les manifestations extra-intestinales des MICI (notamment rhumatologiques) ainsi que sur des lésions ano-périnéales est à prendre en compte dans le choix du traitement.

Ces avancées thérapeutiques sont essentielles et accroissent nos possibilités de prise en charge dans une population de patients MICI grandissante. On parle d'ailleurs d'une pandémie de MICI et certains prédisent une prévalence des MICI d'un individu sur 100 en 2030!

RÉFÉRENCES

1. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, *et al.* Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet.* 2022;399(10340):2015–30.
2. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, *et al.* Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *The Lancet.* 2022;399(10340):2031–46.
3. Peyrin-Biroulet L, *et al.* Risankizumab versus ustekinumab for patients with moderate to severe Crohn's disease: results from the phase 3b SEQUENCE study. *United European Gastroenterol J.* 2023;11:919–22 (abstract).
4. Danese S, Vermeire S, Zhou W, *et al.* Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet.* 2022;399(10341):2113–28.
5. Loftus EV., Panés J, Lacerda AP, *et al.* Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(21):1966–80.

MALADIE STÉATOSIQUE DU FOIE : UNIFORMISATION DE LA NOMENCLATURE

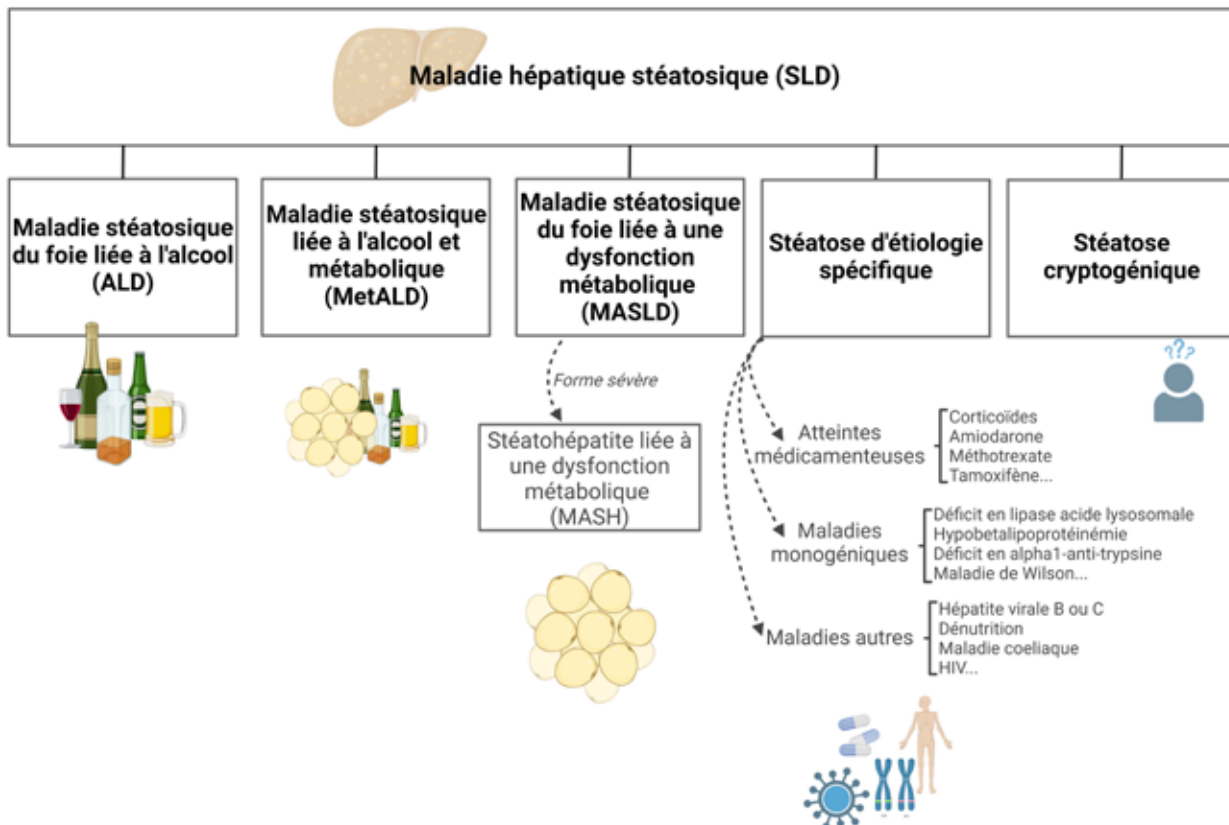
Nicolas Lanthier, Peter Stärkel

L'année 2023 a vu enfin l'aboutissement d'un consensus sur la terminologie à utiliser pour la maladie stéatosique du foie (1).

Les limitations de l'utilisation des termes NAFLD et NASH (pour « non-alcoolic » fatty liver disease et steatohepatitis) résidaient dans l'application d'un diagnostic d'exclusion alors qu'il s'agit d'une maladie fréquente aisément suspectée par des moyens non-invasifs et des critères cliniques et qui, en pratique courante, peut coexister avec d'autres maladies hépatiques (comme une hépatite virale ou auto-immune) (1). De plus, les termes « non-alcoolique » et « fatty » peuvent être perçus comme stigmatisants dans la société ou peu adaptés à certaines situations (pédiatrie ou « bons vivants ») (1,2). D'un point de vue scientifique, des données récentes ont également mis en évidence le rôle délétère de l'éthanol produit par certaines bactéries du tube digestif de patients obèses ne consommant pas d'alcool.

Ces taux d'éthanol atteignant le foie via la veine porte y sont métabolisés et non-mesurables dans le sang périphérique (2). Comme ils peuvent participer à l'atteinte hépatique « métabolique », il ne serait pas logique d'appeler cette atteinte « non-alcoolique » (2). Désormais, une nouvelle nomenclature est proposée (Figure 2). La maladie stéatosique du foie (SLD) peut être suspectée à l'imagerie ou définie histologiquement. Elle peut ensuite être liée à l'alcool (ALD) en cas de consommation importante de boissons alcoolisées (♂ >3 verres/jour, ♀ >2 verres/jour), d'origine mixte (MetALD) en cas de critère cardio-métabolique et d'alcool (♂ 3-6 verres/jour, ♀ 2-5 verres/jour), liée à une dysfonction métabolique (MASLD) en cas de présence d'au-moins un critère cardio-métabolique (Figure 3) ou liée à une étiologie spécifique plus rare (Figure 2).

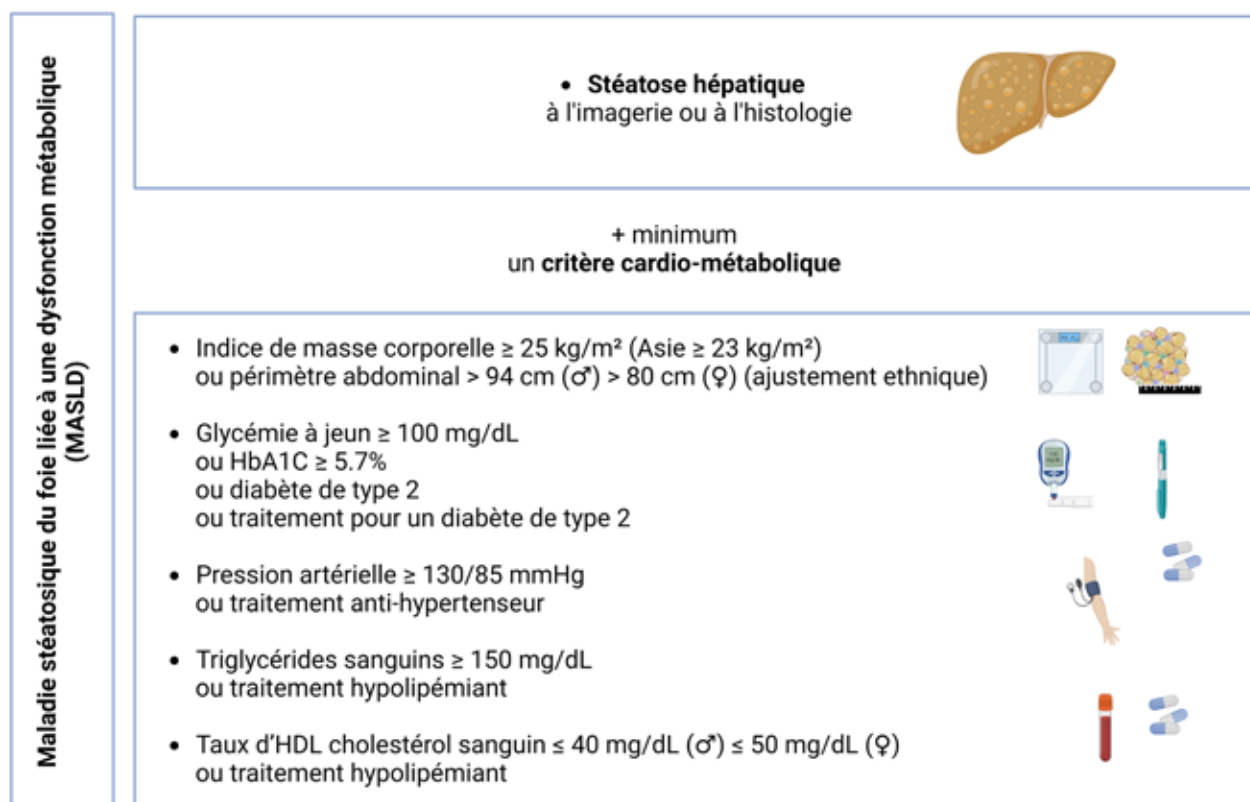
FIGURE 2. Nouvelle classification de la maladie stéatosique du foie avec les différentes étiologies possibles.



Le groupe MetALD correspond à une réalité qui souligne le risque accru de maladie sévère du foie en cas de co-facteurs qu'il convient d'évaluer (3,4). Les désavantages de cette nouvelle nomenclature sont le fait que les critères cardio-métaboliques (Figure 3) sont très larges. Plus de 90% des individus de plus de 45 ans présentent en effet au-moins un critère cardio-métabolique (5). Ceci surévaluerait par conséquent les patients MetALD et pourrait minimiser le rôle de l'alcool. C'est la raison pour laquelle des personnes

avec une lourde consommation d'alcool (≥ 7 verres/jour, ≥ 6 verres/jour) sont classés dans la catégorie ALD même en présence d'un critère cardio-métabolique. Face à cet algorithme, il est également utile de garder notre esprit critique afin de ne pas restreindre toutes les perturbations de tests hépatiques aux seules MASLD, ALD ou MetALD. Fort heureusement, la médecine ne peut en effet se résoudre à l'application d'arbres décisionnels.

FIGURE 3. Nouveaux critères pour le diagnostic de maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MASLD).



RÉFÉRENCES

1. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542–56.
2. Lanthier N, Armstrong MJ. Metabolic steatosis: recent scientific data also support a change in nomenclature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2023;86(1):105–6.
3. Binet Q, Loumaye A, Hermans MP, Lanthier N. A Cross-sectional Real-life Study of the Prevalence, Severity, and Determinants of Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Patients. *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11(6).
4. Binet Q, Hermans MP, Lanthier N. Screening for NAFLD and its severity in type 2 diabetic patients: Value of magnetic resonance imaging and outstanding issues. *J Hepatol.* 2023;78(5):e166–7.
5. Cusi K, Younossi Z, Roden M. From NAFLD to MASLD: Promise and pitfalls of a new definition. *J Hepatol.* 2023.

INNOVATIONS 2023

À L'INSTITUT DES MALADIES RARES ET À L'IRA II

Les maladies rares, le plus souvent d'origine génétique et les cancers, représentent un terrain fertile pour les innovations diagnostiques et thérapeutiques. Les deux résumés qui suivent démontrent comment le développement de modèles génétiques, de l'intelligence artificielle, et du dossier patient informatisé offrent des perspectives nouvelles pour ces maladies et des questions de santé publique.

Olivier Devuyst¹, Joëlle Thonnard^{1,2}, Aline van Maanen³, Audrey Timmermans², Yannick Barussaud⁴, Cédric Van Marcke⁵, Demet Yuksele², Marianne Philippe²

MOTS-CLÉS ► Dossier patient informatisé, données en vie réelle, OMOP-CDM, analyse fédérée, intelligence artificielle

Highlights and innovations in 2023

Rare diseases, most often of genetic origin, represent fertile ground for diagnostic and therapeutic innovations. The following two abstracts show how the development of genetic models, artificial intelligence, and computerized patient records are opening up new perspectives for these diseases and public health issues.

KEYWORDS

Computerized patient record, real-life data, OMOP-CDM, federated analysis, artificial intelligence, trusted research environment

SOMMAIRE

L'intelligence artificielle accélère le développement de nouveaux traitements pour les maladies rares

Olivier Devuyst

Recherche clinique à partir des dossiers patients informatisés : outils innovants aux CuSL dans le respect de la protection des données sensibles

Joëlle Thonnard, Aline van Maanen, Audrey Timmermans, Yannick Barussaud, Cédric Van Marcke, Olivier Devuyst, Demet Yuksele, Marianne Philippe

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Institut des Maladies Rares
2. Département d'Information Médicale
3. Unité de Support Statistique
4. Département d'Information et Système
5. Institut Roi Albert II (IRA II)

CORRESPONDANCE

Pr Olivier Devuyst
Institut des Maladies rares
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

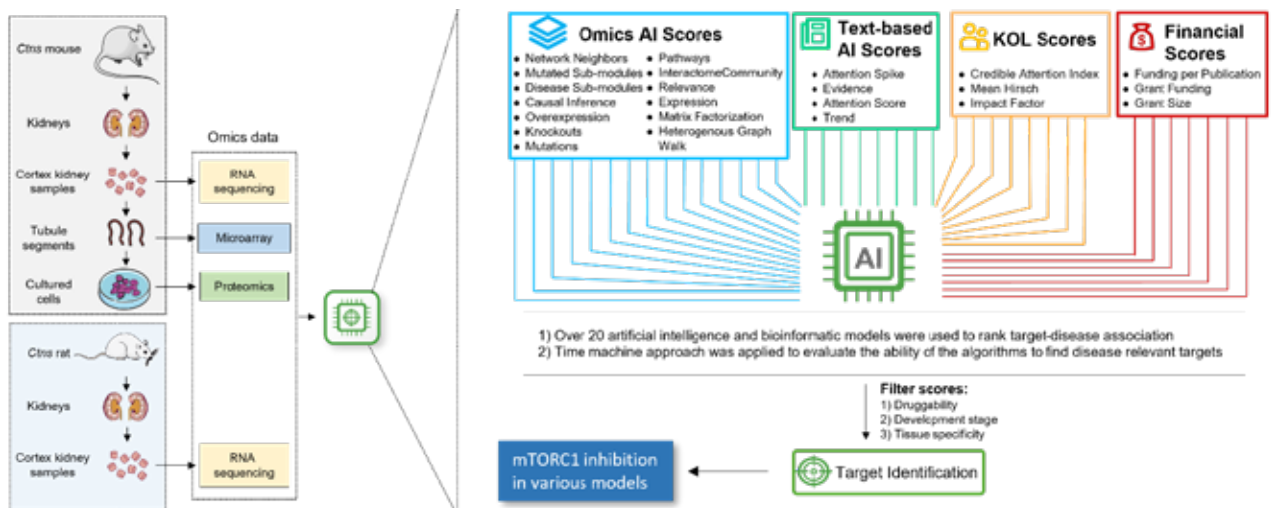
L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ACCÉLÈRE LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS POUR LES MALADIES RARES

Olivier Devuyst

L'intelligence artificielle (IA) joue un rôle de plus en plus important dans la découverte de médicaments. Les progrès dans la génération de modèles génétiques et dans l'utilisation de larges datasets et des algorithmes d'apprentissage permettent de mieux comprendre certaines maladies rares et de développer plus rapidement de nouvelles

approches thérapeutiques (1). Le groupe dirigé par le Pr. Olivier Devuyst a ainsi démontré, dans une étude publiée dans 'Nature Communications', l'utilité de l'IA pour cibler les causes et les traitements possibles d'une maladie rare dévastatrice, la cystinose (Figure 1) (2).

FIGURE 1. Rôle central de l'intelligence artificielle (IA) dans la découverte de nouveaux médicaments dans la cystinose



La modélisation préclinique de la cystinose et les systèmes cellulaires physiologiquement pertinents, couplés à des tests fonctionnels sur lysosomes isolés et à un pipeline de découverte de cibles alimenté par l'IA ont permis l'identification mécanistique de nouvelles stratégies thérapeutiques – utilisant notamment des médicaments ciblés. Modifié de Luciani & Devuyst, *Autophagy* 2024 et *InSilico Medicine*.

La cystinose est une maladie lysosomale rare qui touche environ 1 nouveau-né sur 100.000 à 200.000 dans le monde. La maladie, transmise en mode récessif, est causée par la perte de fonction de la cystinosine, qui exporte normalement la cystine hors des lysosomes. Il s'agit donc d'une forme typique de maladie de surcharge des lysosomes. La cystinose néphropathique, la forme la plus courante et la plus grave de la maladie, se manifeste par une dysfonction tubulaire des reins au cours des premiers mois de la vie, conduisant à de multiples complications métaboliques et le développement rapide d'une insuffisance rénale avant l'âge de 10 ans. Les enfants atteints de cystinose souffrent

de complications multisystémiques, sans traitement curatif à ce jour. Le traitement par la cystéamine, qui vise à dépléter le contenu lysosomal en cystine, est très lourd, grevé d'effets secondaires et d'une faible compliance, sans effet sur certaines complications majeures de la maladie – dont l'atteinte tubulaire.

Le travail, mené en collaboration avec Insilico Medicine, une société qui utilise l'IA pour la découverte de médicaments, visait à découvrir le mécanisme cellulaire sous-jacent à l'atteinte tubulaire rénale de la cystinose. En s'appuyant sur des organismes modèles (rat, souris, zebrafish) et sur la plateforme PandaOmics d'Insilico, les voies patho-

gènes et les cibles thérapeutiques prioritaires dans les cellules de la cystinose ont été identifiées. En particulier, les résultats ont révélé que le stockage de la cystine dans les lysosomes stimule l'activation de la protéine mTORC1, ce qui entraîne une altération de la différenciation et de la fonction des cellules tubulaires rénales (2,3).

En utilisant la plateforme PandaOmics, l'équipe a pu produire une liste de médicaments existants qui pourraient être réaffectés au traitement de la cystinose à court terme. Pour ce faire, elle a analysé la structure des médicaments, les enzymes cibles, les effets secondaires potentiels et l'efficacité dans les tissus affectés. La rapamycine,

médicament déjà autorisé, a ainsi été identifiée comme un candidat prometteur pour le traitement de la cystinose. Des études sur des systèmes cellulaires et des organismes modèles ont confirmé que le traitement à la rapamycine restaurait l'activité des lysosomes et rétablissait les fonctions cellulaires (Figure 1).

Ces résultats démontrent le potentiel de l'IA, combinée à des systèmes biologiques et des logiciels d'apprentissage dans la découverte de nouveaux traitements, parfois basés sur des molécules connues de longue date. Ces méthodes pourraient s'avérer décisives dans le domaine des maladies génétiques rares, dont plus de 90% restent sans traitement.

RÉFÉRENCES

1. Pun FW, Ozerov IV, Zhavoronkov A. AI-powered therapeutic target discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 2023 Sep;44(9):561-572.
2. Berquez M, Chen Z, Festa BP, Krohn P, Keller SA, Parolo S, Korzinkin M, Gaponova A, Laczko E, Domenici E, Devuyst O, Luciani A. Lysosomal cystine export regulates mTORC1 signaling to guide kidney epithelial cell fate specialization. *Nat Commun.* 2023 Jul 14;14(1):3994.
3. Luciani A, Devuyst O. The CTNS-MTORC1 axis couples lysosomal cystine to epithelial cell fate decisions and is a targetable pathway in cystinosis. *Autophagy.* 2024 Jan;20(1):202-204.

RECHERCHE CLINIQUE À PARTIR DES DOSSIERS PATIENTS INFORMATISÉS : OUTILS INNOVANTS AUX CuSL DANS LE RESPECT DE LA PROTECTION DES DONNÉES SENSIBLES

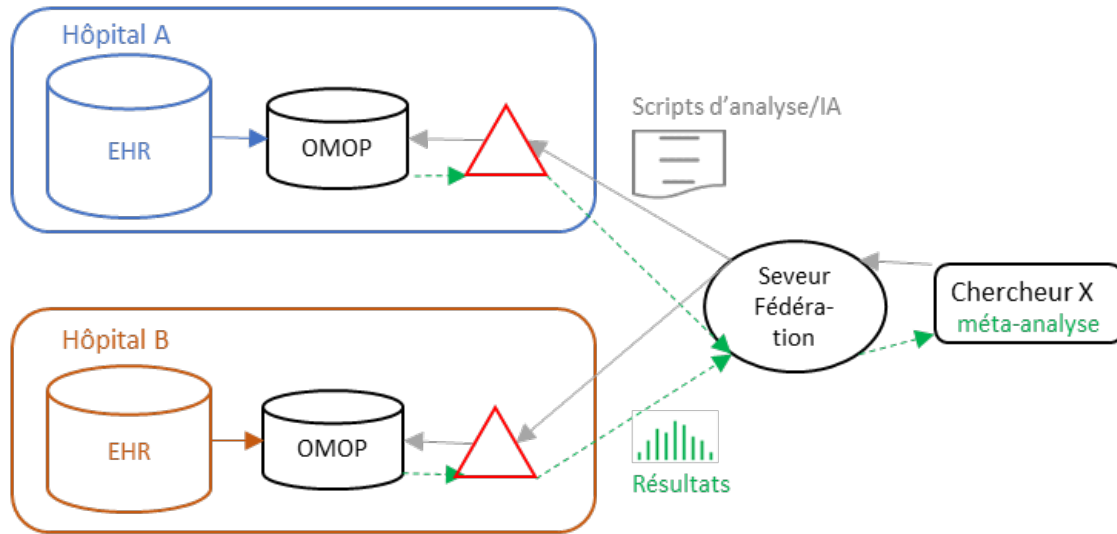
Joëlle Thonnard, Aline van Maanen, Audrey Timmermans, Yannick Barussaud, Cédric Van Marcke, Olivier Devuyst, Demet Yuksel, Marianne Philippe

La digitalisation des données de santé acquises dans les hôpitaux et chez les médecins constitue une source de données en vie réelle (RWD – *Real World Data*), générant un potentiel énorme pour répondre à des questions de santé publique (RWE – *Real World Evidence*). Cependant, la diversité des formats de données et les règlements concernant la protection des données à caractère personnel compliquent la mise en route des recherches. Des projets sont lancés pour développer et déployer des solutions à ces obstacles tant au niveau national, européen et international (1). Les cliniques universitaires Saint-Luc (CuSL) s'inscrivent dans cette démarche avec deux approches complémentaires par la participation au projet Digione et Data Capabilities.

L'Institut Roi Albert II (IRA2), le Département d'Information Médicale (DIM), le Département d'Information et Système (DIS) et l'Unité de Support Statistique (USS) collaborent dans le projet Digione avec cinq autres hôpitaux européens. Ce projet est financé par le consortium DIGICORE, un organisme focalisé sur la recherche en oncologie (2).

Une plateforme sécurisée est déployée pour accueillir un entrepôt de données (EDS ou Data Warehouse) au format commun OMOP-CDM (*Observational Medical Outcomes Partnership - Common Data Model*) (3). Dans ce type de projet, des données du Dossier Patient Informatisé (DPI) sont extraites et transformées pour peupler l'EDS. Les données dé-identifiées mises au format OMOP sont consultables par les chercheurs autorisés afin d'effectuer des évaluations de cohortes. Les données peuvent de plus être exploitées dans le cadre d'études cliniques approuvées par les Comités d'Éthiques. L'analyse des données repose sur une approche fédérée, c'est-à-dire que les données individuelles restent dans chaque l'hôpital, le chercheur envoie son algorithme d'analyse aux hôpitaux participants, lesquels partagent leurs résultats statistiques respectifs avec le chercheur qui réalise ensuite une méta-analyse des résultats des différents hôpitaux. Selon le même principe, un chercheur peut envoyer des algorithmes basés sur l'intelligence artificielle (IA) (4) (Figure 1).

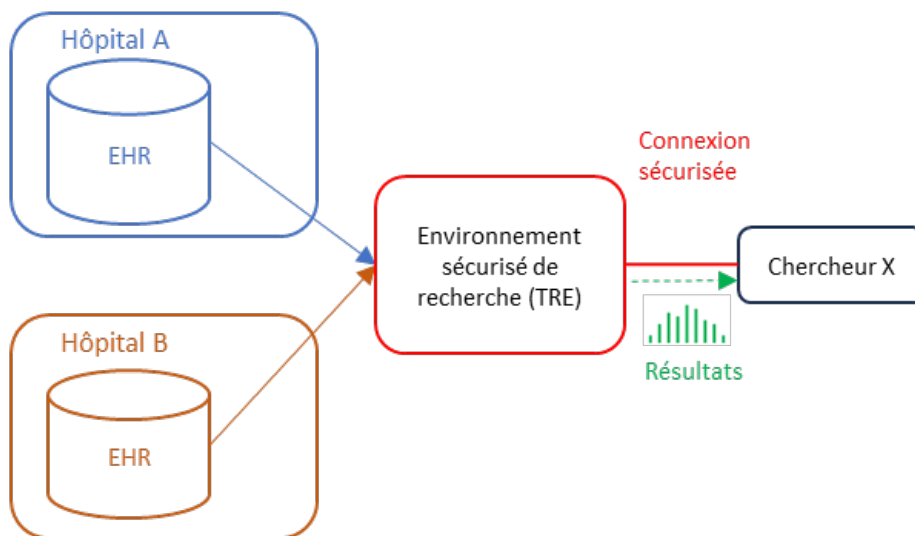
FIGURE 1. Approche fédérée dans le projet Digicore



L'Institut des Maladies Rares (IMR), le DIM, le DIS et l'USS collaborent aussi dans le projet SPECTRE-HD avec l'UZ Brussel, UZ Antwerpen et Ziekenhuis Oost-Limburg. Ce projet est financé par le SPF santé publique dans le cadre des projets Data Capabilities (5). Dans ce projet, deux plateformes sécurisées formant un « Trusted Research Environment » (TRE) sont développées : une interne à chaque hôpital et une externe partagée entre les hôpitaux. Ce type de plateforme sécurisée fournit un accès contrôlé à des données sensibles dé-identifiées (dans des

formats divers, voire textuels), et des outils analytiques, statistiques et d'IA. Les chercheurs ont accès uniquement aux données pour lesquels ils ont demandé et obtenu l'autorisation. Ils peuvent exporter les résultats (et donc les données agrégées), mais pas les données individuelles. Les accès et les flux de données sont tracés et contrôlés. La plateforme fonctionne dans le cadre des 5S : « Safe data, Safe projects, Safe people, Safe settings, Safe outputs » (6). Dans le futur, ce type de plateforme pourrait être accessible pour des analyses fédérées (7) (Figure 2).

FIGURE 2. Approche d'environnement sécurisé de données (TRE) dans le projet SPECTRE-HD



Les deux projets en cours serviront de rampe de lancement pour des recherches cliniques et/ou basées sur l'IA dans d'autres domaines diagnostiques et thérapeutiques. Ils démontreront également à tous nos collaborateurs l'intérêt et l'importance de tenir les dossiers cliniques rigoureusement à jour, et d'éviter autant que possible les données dictées ou écrites uniquement sous forme de texte libre. Les CuSL se placent donc en bonne position pour participer à des projets collaboratifs de recherche

exploitant les données du monde réel à partir des dossiers patients informatisés. Ceci se fera toujours dans le respect strict de ce que les patients consentent lors de leur prise en charge en routine clinique. En effet, à moins d'un refus clairement notifié, la prise en charge dans notre hôpital universitaire implique que leurs données dé-identifiées puissent être utilisées pour remplir des missions d'enseignement clinique et de recherche scientifique.

RÉFÉRENCES

1. Plan d'action e-santé 2022-2024 [actieplan_gezondheid_2022-2024_protocolakkoord.pdf](#) (belgium.be)
2. Consortium DIGICORE DigiCore Projects ([digi-core-cancer.eu](#))
3. OMOP-CDM <https://www.ohdsi.org/data-standardization/>
4. Cremonesi F, Planat V, Kalokyri V, Kondylakis H, Sanavia T, Miguel Mateos Resinas V, Singh B, Uribe S. The need for multimodal health data modeling: A practical approach for a federated-learning healthcare platform. *J Biomed Inform.* 2023 May;141:104338.
5. Projets Data Capabilities Appel à projets « Data Capabilities » | SPF Santé publique (belgium.be)
6. Trusted Research Environment Trusted Research Environment service for England - NHS Digital
7. Multi-party trusted research environment federation: Establishing infrastructure for secure analysis across different clinical-genomic datasets - DARE UK

Régénération de solvants par eco-dec

Innovation belge pour un avenir durable



Solutions écologiques et économiques

Basée en Belgique, eco-dec est à la pointe de la technologie de régénération de solvants, offrant des solutions qui réduisent **jusqu'à 90% des déchets de solvants et d'alcools** dans le secteur pharmaceutique et médical, ainsi que dans d'autres industries

Une solution innovante



- ✓ Systèmes autonomes et entièrement automatisés
- ✓ Technologie avancée pour un recyclage efficace
- ✓ Adaptés aux besoins spécifiques du secteur Life-Science
- ✓ Une solution durable et économique

Votre impact écologique et économique

Avec eco-dec, réalisez des économies directes et significatives tout en contribuant à la protection de l'environnement et des personnes

Utilisez notre calculateur sur
www.recycleyoursolvent.com
et estimez vos économies et réductions de CO₂

INNOVATIONS 2023 EN MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

Le service de médecine interne et maladies infectieuses des Cliniques universitaires Saint-Luc aborde des pathologies intéressant l'entière des systèmes, et une de ses priorités est sa mission de sensibilisation et de prévention. Nous aborderons dans cette édition deux thèmes très différents, mais qui sont tous les deux des terrains d'innovations et de découvertes continues au cours des dernières années : le diagnostic des erreurs innées de l'immunité chez l'adulte – une entité mal connue du monde médical, qui n'est pas aussi rare qu'on le croit, et la prévention des infections sexuellement transmissibles – un sujet à la fois médical et sociétal.

Laurence Bamps, Leila Belkhir, Julien De Greef, Anne Vincent, Jean Cyr Yombi (1)

MOTS-CLÉS ► DADA2, erreurs innées de l'immunité, DoxyPEP, doxycycline, PrEP, IST dépistage, HSH, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Syphilis

Innovations in 2023 for Internal Medicine and Infectious Diseases

The Department of Internal Medicine and Infectious Diseases at *Cliniques universitaires Saint-Luc* deals with pathologies that affect the whole body system, one of its priorities being to raise awareness and promote disease prevention. In this issue, we have tackled two very different themes, both of which having been the focus of ongoing innovation and discovery in recent years. These topics include on one hand the diagnosis of inborn errors of immunity in adults, which is a scarcely-known clinical entity within the medical world, though less rare than we would think. On the other hand figures the prevention of sexually transmitted infections, which is both a medical and societal concern.

KEYWORDS

DADA2, inborn errors of immunity, DoxyPEP, doxycycline, PrEP, STI screening, MSM, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, syphilis

SOMMAIRE

Le déficit en adénosine déaminase 2 (DADA2), une maladie rare au confluent des systèmes

Laurence Bamps, Jean Cyr Yombi

Infections bactériennes sexuellement transmissibles : mieux vaut prévenir que guérir ?

Laurence Bamps, Leila Belkhir, Julien De Greef, Anne Vincent, Jean Cyr Yombi

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-luc, Médecine interne et maladies infectieuses, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr Laurence Bamps, MD
Résidente en médecine interne et maladies infectieuses
Cliniques universitaires Saint-luc
Médecine interne et maladies infectieuses
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
laurence.bamps@saintluc.uclouvain.be

LE DÉFICIT EN ADÉNOSINE DÉAMINASE 2 (DADA2), UNE MALADIE RARE AU CONFLUENT DES SYSTÈMES

Laurence Bamps, Jean Cyr Yombi

Le domaine des erreurs innées de l'immunité (EII), comprenant entre autres les déficits immunitaires primaires, reste un sujet très peu connu dans le monde médical, et d'autant plus en médecine adulte. Pourtant, les connaissances à ce sujet ont progressé de façon spectaculaire ces dernières années, avec une majoration exponentielle des nouvelles causes génétiques identifiées (1). Bien qu'elles soient rares si prises indépendamment, le spectre qui regroupe toutes les EII représente une prévalence estimée à 1/1200, une valeur probablement encore largement sous-évaluée (2).

Si le bilan (bilan immunitaire, tests fonctionnels, analyses génétiques) relève de la médecine spécialisée, il est essentiel que la première ligne soit sensibilisée aux signes qui doivent mener à référer les patients pour un bilan de ce type. Il est crucial de se rappeler que ces patients peuvent présenter des manifestations relevant tant de l'infectiologie (infections répétées, ou de présentation ou sévérité inhabituelles) que d'autres spécialités avec de l'auto-immunité et/ou auto-inflammation, de l'allergie/atopie sévère, une éosinophilie, une lymphoprolifération ou encore une prédisposition aux cancers hématologiques ou solides (2).

Le déficit en adénosine déaminase 2, maladie auto-inflammatoire de transmission autosomique récessive causée par des mutations bialléliques (perte de fonction) dans le gène ADA2, a été décrit pour la première fois en 2014 et a fait l'objet d'une revue en 2023 (3) reprenant les différentes présentations cliniques décrites. Malgré son caractère monogénique, les phénotypes des patients atteints sont très hétérogènes de même que l'âge de diagnostic (âge moyen 92.15 mois, toutefois 8.5% sont diagnostiqués après 18 ans); et cette entité regroupe des éléments cliniques divers (4) qui illustrent bien le caractè

re multi-systémique des EII, et qui peuvent facilement être banalisés :

- Atteinte cutanée, le plus fréquemment de type *livedo (reticularis* ou *racemosa*) ou vasculite cutanée (dont des lésions *polyarteritis nodosa-like*)
- Manifestations hématologiques (cytopénies), hépato/splénomégalie
- Fièvre récurrente
- Accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, neuropathie
- Manifestations immunologiques (le plus souvent un déficit humoral), infections récurrentes
- Arthralgie, arthrite, myalgie
- Manifestations abdominales, rénales

Le diagnostic passe par une mesure *in vitro* de l'activité enzymatique ADA2 dans le plasma ou le sérum, qui sera anormalement basse ou absente; avec un certain degré de corrélation inverse entre l'activité enzymatique résiduelle et la sévérité de la présentation. Cette analyse est réalisable aux Cliniques universitaire Saint-Luc actuellement. Une fois le déficit enzymatique attesté, le diagnostic devra être confirmé et précisé par une analyse génétique. Sur le plan thérapeutique, les inhibiteurs du TNF- α peuvent être utiles dans les manifestations inflammatoires comme l'arthrite ou la vasculite, et permettent de réduire le risque d'AVC chez ces patients. En cas de prédisposition aux infections, la supplémentation en immunoglobulines doit être discutée.

Il est essentiel que cette entité soit évoquée dans le diagnostic différentiel notamment des AVC inhabituellement précoces, ou des dysfonctions immunitaires associés à un tableau cutané vasculitique.

RÉFÉRENCES

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, *et al.* Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473–507.
2. Wang JJF, Dhir A, Hildebrand KJ, Turvey SE, Schellenberg R, Chen LYC, *et al.* Inborn errors of immunity in adulthood. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2024;20(1):6.
3. Maccora I, Maniscalco V, Campani S, Carrera S, Abbati G, Marrani E, *et al.* A wide spectrum of phenotype of deficiency of deaminase 2 (DADA2): a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):117.
4. Fayand A, Sarrabay G, Belot A, Hentgen V, Kone-Paut I, Grateau G, *et al.* Les multiples facettes du déficit en ADA2, vascularite, maladie auto-inflammatoire et immunodéficit : mise au point à partir des 135 cas de la littérature. *Rev Médecine Interne.* 2018;39(4):297–306.

Laurence Bamps, Leila Belkhir, Julien De Greef, Anne Vincent, Jean Cyr Yombi

Le dépistage de *Chlamydia trachomatis* et de *Neisseria gonorrhoeae* chez l'homme asymptomatique

Les derniers rapports de l'ECDC montrent une augmentation globale de l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) en Europe, particulièrement marquée chez les hommes cisgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) (1). L'importance du dépistage des populations à risque, notamment des personnes éligibles pour la prophylaxie pré-exposition (PrEP) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), est mise en avant. Pourtant en 2023, l'attitude qui faisait préalablement consensus, à savoir de dépister (et traiter en cas de test positif) de façon systématique et régulière toutes les IST chez les patients faisant partie des populations à haut risque, a été remise en question – plus précisément en ce qui concerne le dépistage et le traitement de *Chlamydia trachomatis* et de *Neisseria gonorrhoeae* chez les HSH asymptomatiques (2). Ce dépistage est habituellement réalisé par PCR sur un échantillon comportant un « pool » des frottis de gorge, d'anus, et d'un prélèvement urinaire.

Le rationnel de ce changement repose sur plusieurs données, avec des implications tant sur la santé individuelle que collective. Premièrement, une proportion substantielle des tests PCR revenant positifs pour ces pathogènes chez les HSH correspondent à des individus asymptomatiques (70% pour *C. trachomatis*, 80% pour *N. gonorrhoeae*); par ailleurs ces tests très sensibles ne permettent pas de différencier ni un portage transitoire, ni une infection résolue, d'une infection active. S'il peut sembler intuitivement raisonnable de traiter ces patients pour réduire leur risque de développer une forme symptomatique d'une part, ou de transmettre ces bactéries à leur(s) partenaire(s), il ne faut pas négliger dans l'estimation de la balance bénéfice/risque l'impact de la surconsommation d'antibiotiques. En effet, la prescription massive et itérative de ceftriaxone et de doxycycline ou de leurs alternatives (dont les macrolides) chez ces patients exerce une pression de sélection considérable qui promeut l'émergence de micro-organismes multirésistants (3); ce qui, outre l'impact sur le microbiote à l'échelle individuelle, représente un enjeu majeur de santé publique – sans compter le coût des tests et traitements (2,4).

De façon plus pragmatique, les données les plus récentes n'ont pas permis de démontrer qu'une stratégie de dépistage/traitement régulier (tous les 3 mois) de *C. trachomatis* et de *N. gonorrhoeae* chez les HSH permettrait une réduction significative de la prévalence ou de la circulation de ces infections. En revanche, il est bien démontré qu'une stratégie de dépistage moins systématique permet de réduire très significativement la prescription d'antibiotiques (4). L'étude belge GonoScreen (5), une étude randomisée contrôlée multicentrique débutée en 2020 et toujours en cours à ce jour, a prépublié en 2023 des résultats allant dans le même sens. Dans cette étude menée chez des HSH prenant la PrEP, tous les patients asymptomatiques étaient testés à chaque visite pour *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*, et séparés en deux bras : un groupe « dépistage » dans lequel le résultat du test était communiqué avec prescription d'un traitement antibiotique en cas de test positif, et un groupe « non-dépistage » dans lequel le résultat du test n'était pas communiqué. Les résultats de l'étude ont confirmé qu'un dépistage systématique chez ces patients ne permettait pas d'obtenir une réduction d'incidence d'infections à *N. gonorrhoeae*. Une légère réduction de l'incidence de *C. trachomatis* était observée chez les patients du groupe « dépistage »; toutefois cette différence disparaissait après avoir éliminé le biais d'infections non-traitées (considérant que plusieurs dépistages positifs consécutifs chez un même patient non-traité constituaient un seul épisode infectieux et non plusieurs).

Ces résultats ont, depuis peu, modifié les pratiques dans les centres de référence belges, qui ne recommandent plus de dépister ces deux bactéries chez les hommes asymptomatiques ayant des relations uniquement avec des hommes. Néanmoins, ces dépistages (et traitement le cas échéant) restent indiqués en cas de présence de symptômes évocateurs, chez les partenaires d'une personne symptomatique, ou chez les hommes ayant également des rapports avec des femmes. Bien évidemment, cette stratégie ne dispense aucunement d'un suivi médical régulier, que ce soit pour le dépistage des autres IST (VIH, hépatites, syphilis) chez les patients à risque, ou pour la toxicité de la PrEP le cas échéant. Rappelons enfin que l'usage du préservatif reste un des moyens de prévention les plus efficaces contre ces IST.

Quelle place pour la « doxy-PEP » ?

2023 a également été marquée par la publication des résultats de l'étude DoxyPEP (6), confirmant l'intérêt d'une prophylaxie post-exposition (PEP) par doxycycline (200mg *per os* en dose unique dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non-protégé) dans la prévention de certaines IST. Dans cette étude randomisée contrôlée, menée entre 2020 et 2022 chez des HSH cisgenres et des femmes transgenres prenant la PrEP ou vivant avec le VIH et bénéficiant d'un dépistage des IST tous les 3 mois, la doxy-PEP permettait de réduire significativement l'incidence des infections (symptomatiques et asymptomatiques confondues) à *N. gonorrhoeae* (risque relatif 0,45 dans la cohorte PrEP et 0,43 dans la cohorte VIH), à *C. trachomatis* (RR 0,12 et 0,26), et de la syphilis (RR 0,13 et 0,23). L'incidence combinée de ces IST dans le groupe interventionnel était réduite de deux tiers par rapport au groupe contrôle. Si ces résultats démontrent une efficacité indéniable et ont suscité un grand enthousiasme tant dans le monde médical que dans la population cible, ils soulèvent malgré tout plusieurs questions.

Premièrement, opter pour une prescription systématique de la doxy-PEP chez les HSH présentant un risque accru d'exposition aux IST, rentrerait potentiellement en contradiction avec l'attitude que nous avons développée dans le sujet précédent. En effet, est-il pertinent de prescrire à un large public et de façon répétée, une antibiothérapie prophylactique dans le but de prévenir des infections en particulier à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis*, alors que le dépistage et traitement de ces infections au stade asymptomatique (qui constituent la grande majorité des tests positifs chez ces patients) n'a pas démontré de bénéfice net ?

La question de l'impact sur la sélection de résistances aux antibiotiques doit également rester à l'avant-plan. Déjà sur un échantillon réduit, l'étude DoxyPEP a en effet démontré un portage plus fréquent de *Staphylococcus aureus* résistants à la doxycycline chez les patients prenant cette prophylaxie, ainsi qu'une incidence plus importante

d'infection à *N. gonorrhoeae* résistant aux tétracyclines (6). Si ces majorations sont décrites comme « modestes » dans l'étude, et si la résistance aux tétracyclines n'a pas encore été décrite pour *C. trachomatis*, ces données ne rassurent en rien quant à l'impact potentiel de cette pression antibiotique à long terme et à plus large échelle.

Il faut mentionner également certains résultats plus nuancés : l'étude française IPERGAY (7) avait montré une réduction plus modeste de certaines IST avec la doxy-PEP chez les HSH sous PrEP, notamment sans efficacité démontrée sur l'incidence de la gonorrhée – ces résultats sont probablement influencés par le fait que cette étude limitait la doxy-PEP à un nombre maximal de 3 prises par semaine, là où l'étude DoxyPEP (6) ne fixait pas de limitation. Dans une autre étude réalisée au Kenya (8), cette fois chez les femmes cisgenres sous PrEP, le bénéfice de la doxy-PEP sur l'incidence des IST n'a pas été retrouvé ; toutefois ces derniers résultats ont aussi été influencés par une adhérence faible à l'usage de la doxycycline prophylactique dans le groupe étudié. Comme attendu, le taux variable mais significatif de résistance de *N. gonorrhoeae* à la doxycycline conditionne également ces résultats (7,8).

À ce stade, notre centre opte pour une sélection prudente et sur base individuelle des patients à plus haut risque, chez qui le bénéfice de la doxy-PEP nous paraît surpasser les effets néfastes potentiels (par exemple, les HSH présentant des épisodes itératifs d'IST bactériennes symptomatiques ou de syphilis chaque année).

Il est important de tenir compte des données de la vie réelle et de la nécessité d'endiguer la progression de l'incidence des IST. L'étude DoxyPEP n'a pas démontré de modification dans les comportements sexuels à risque chez les patients étudiés sous prophylaxie (9). Toutefois, la mise à disposition de ce type de prophylaxie rend d'autant plus cruciale la promotion du *safer sex*, et notamment du port du préservatif. L'*empowerment* du patient passe avant tout par la communication thérapeutique bienveillante d'une information nuancée et documentée, notamment au sujet des risques et réserves évoqués ci-dessus.

RÉFÉRENCES

1. ECDC. Rising rates of sexually transmitted infections across Europe [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 30]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/rising-rates-sexually-transmitted-infections-across-europe>
2. Williams E, Williamson DA, Hocking JS. Frequent screening for asymptomatic chlamydia and gonorrhoea infections in men who have sex with men: time to re-evaluate? *Lancet Infect Dis.* 2023;23(12):e558–66.
3. Truong R, Tang V, Grennan T, Tan DHS. A systematic review of the impacts of oral tetracycline class antibiotics on antimicrobial resistance in normal human flora. *JAC-Antimicrob Resist.* 2022;4(1):dlac009.
4. Kenyon C, Herrmann B, Hughes G, Vries HJC de. Management of asymptomatic sexually transmitted infections in Europe: towards a differentiated, evidence-based approach. *Lancet Reg Heal. - Eur* 2023;34:100743.
5. Vanbaelen T, Tsoumanis A, Florence E, Dijck CV, Veld DH in 't, Sauvage AS, *et al.* Does screening for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* affect the incidence of these infections in men who have sex with men taking HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) Results from a randomized, multicentre controlled trial (the Gonoscreen study). *medRxiv* 2023;2023.08.14.23294056.
6. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, *et al.* Post-exposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1296–306.
7. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, *et al.* Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):308–17.
8. Stewart J, Oware K, Donnell D, Violette LR, Odoyo J, Soge OO, *et al.* Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. *N Engl J Med.* 2023;389(25):2331–40.
9. Chiu Y, Tsai C. Postexposure Doxycycline for Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med.* 2023;389(3):286–7.

Addressing urgent unmet needs in rare diseases

At Hansa Biopharma, we are on a mission to develop innovative immunomodulatory treatments and bring them to those patients whose medical needs have been overlooked.



INNOVATIONS 2023 EN NÉPHROLOGIE

L'année 2023 a permis de voir un certain nombre d'avancées significatives dans la compréhension et le traitement des maladies rénales. Parmi celles-ci, les découvertes concernant les variants génétiques dans le gène codant pour l'Apolipoprotéine L1 ont été étroitement associées à un risque accru de développer une maladie rénale chronique, en particulier chez les populations d'ascendance africaine ou afro-américaine. Les mécanismes précis par lesquels ces variants APO-L1 contribuent au développement des maladies rénales ne sont pas entièrement élucidés, mais diverses études suggèrent qu'elles pourraient entraîner une altération de la fonction des podocytes au niveau glomérulaire. La découverte des liens entre les anomalies APO-L1 et des pathologies rénales a ouvert de nouvelles perspectives de recherche et de développement de thérapies ciblées. Comprendre comment ces variants génétiques influencent la progression des maladies rénales pourrait également permettre le développement de stratégies de prévention et de traitement plus efficaces, ainsi que l'identification de sous-groupes de patients à risque plus élevé.

Une nouvelle approche thérapeutique de l'anémie liée à la maladie rénale chronique est disponible depuis cette année. Le roxadustat (Evrenzo[®]) appartient à une classe de médicaments appelée 'inhibiteur de l'Hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl hydroxylase'. Cette classe de médicaments agit sur l'érythropoïèse HIF-dépendante. Contrairement aux traitements traditionnels de l'anémie associée à la maladie rénale par les injections sous-cutanées ou intraveineuses d'érythropoïétine (EPO) recombinante, l'Evrenzo est administré par voie orale. Cette voie d'administration plus pratique pourrait donc améliorer la compliance des patients et simplifier le processus de traitement. De plus, le roxadustat a montré un profil de tolérance et de sécurité comparable à l'EPO recombinante chez la plupart des patients.

Une autre avancée en 2023 a été la mise à disposition de l'implifidase en transplantation rénale. L'implifidase est une enzyme protéolytique qui agit en clivant sélectivement les anticorps IgG et qui peut être utilisée pour désensibiliser les patients ayant un taux élevé d'anticorps préexistants contre les antigènes du système HLA (Human Leukocyte Antigen), permettant ainsi d'envisager une transplantation même en présence d'une incompatibilité immunologique avec le donneur. Cette approche ouvre la voie à une meilleure accessibilité à la transplantation pour les patients hyper-immunisés.

Ces nouveautés apparues en 2023 vont progressivement être implémentées en clinique en 2024.

Elliott Van Regemorter¹, Nada Kanaan¹, Michel Jadoul¹, Arnaud Devresse¹, Laura Labriola¹, Thibaut Gervais², Antoine Buémi³, Tom Darius³, Yannick France³, Michel Mourad³, Véronique Deneys², Corentin Streef¹, Eric Goffin¹

MOTS-CLÉS ► Maladie rénale chronique, Apolipoprotéine L1, inaxaplin, anémie, roxadustat, inhibiteur HIF Prolyl Hydroxylase, implifidase, transplantation rénale, HLA, hyperimmunisation

Innovations in 2023 in Nephrology

The year 2023 witnessed a number of significant advances in understanding and managing kidney disease. Among these figure the discoveries concerning the genetic variants in the gene encoding apolipoprotein L1 (APO-L1), shown to be closely associated with an increased risk of developing chronic kidney disease, particularly among populations of African or African-American descent. The precise mechanisms by which these APO-L1 variants contribute to the development of kidney disease have not been fully elucidated. Nevertheless, several studies have suggested that these variants may lead to an impaired podocyte function at the glomerular level. The discovery of the links between APO-L1 abnormalities and kidney disease has actually opened new perspectives for research pertaining to the development of targeted therapies. Understanding how these genetic variants influence the progression of kidney disease could similarly allow for the development of more effective prevention and treatment strategies, in addition to the identification of high-risk patient subgroups.

A new therapeutic approach to anemia in chronic kidney disease was made available last year. Roxadustat (Eprex®) belongs to a class of drugs known as hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl hydroxylase inhibitors. These drugs act on the HIF-dependent erythropoiesis. Unlike the traditional treatment of kidney-disease-associated anemia consisting of subcutaneous or intravenous injections of recombinant erythropoietin (EPO), Eprex is administered orally. Consequently, this more convenient administration route could improve patient compliance and simplify the therapeutic process. In addition, in most patients, roxadustat was demonstrated to exhibit a safety and tolerability profile similar to that of recombinant EPO.

Another 2023 breakthrough was the approval of imlifidase in kidney transplantation. Imlifidase is a proteolytic enzyme that acts by selectively cleaving IgG antibodies. This agent can be employed to desensitize patients with high levels of pre-existing antibodies against human leukocyte antigen (HLA) antigens, meaning that transplantation could be considered even in the presence of immunological incompatibility with the donor. This approach may help improve access to transplantation for hyper-immunized patients.

These novelties developed in 2023 will gradually be implemented in clinical practice in 2024.

KEYWORDS

Chronic kidney disease, apolipoprotein L1, inaxaplin, anemia, roxadustat, HIF prolyl hydroxylase inhibitor, hypoxia-inducible factor, Imlifidase, kidney transplantation, HLA, hyperimmunization

SOMMAIRE

Variants génétiques dans le gène codant pour l'Apolipoprotéine L1 et maladies rénales

Michel Jadoul, Arnaud Devresse

Roxadustat, une révolution dans la prise en charge de l'anémie liée à la maladie rénale chronique ?

Elliott Van Regemorter, Eric Goffin, Laura Labriola

Imlifidase : nouvel espoir d'accès à la greffe pour les patients hyperimmunisés en attente de transplantation rénale par rein de donneur décédé

Nada Kanaan, Thibaut Gervais, Antoine Buémi, Arnaud Devresse, Eric Goffin, Tom Darius, Yannick France, Michel Mourad, Véronique Deneys, Corentin Streel

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc

1. Service de Néphrologie
2. Biologie Hématologique
3. Transplantation rénale

CORRESPONDANCE

Pr Eric Goffin

Cliniques universitaires Saint-Luc

Néphrologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

Tel : 02/7641855

Fax : 02/7642836

eric.goffin@uclouvain.be

CONFLITS D'INTÉRÊT

Elliott Van Regemorter déclare avoir perçu des honoraires pour conférences sur le roxadustat de la part de la société Astellas.

VARIANTS GÉNÉTIQUES DANS LE GÈNE CODANT POUR L'APOLIPOPROTÉINE L1 ET MALADIES RÉNALES

Michel Jadoul, Arnaud Devresse

La prévalence beaucoup plus élevée de maladie rénale chronique chez les Afro-Américains que chez les américains de souche européenne a retenu l'attention de longue date. En 2010 des chercheurs de Boston ont identifié deux variants appelés G1 et G2 dans le gène de l'apolipoprotéine L1. Ces variants sont apparus il y a plusieurs milliers d'années en Afrique de l'Ouest et leur fréquence est élevée dans cette région (et chez les descendants de sujets originaires de cette région, nombreux aux USA, aux Caraïbes et au Brésil). G1 et G2 confèrent une résistance vis-à-vis des trypanosomes et protègent donc de la maladie du sommeil. Ce net avantage évolutif est une explication hautement vraisemblable de leur persistance et leur prévalence élevée, au prix d'un risque accru de maladie rénale chronique. Le risque de certaines maladies glomérulaires comme la néphropathie due au VIH et l'hyalinose segmentaire et focale est multiplié par 30 ou plus chez les homozygotes G1 ou G2 ou les hétérozygotes composites G1-G2.

Fort heureusement, même si les mécanismes fins de la toxicité de G1 et G2 sur les cellules rénales restent discutés, plusieurs molécules sont en cours de développement pour traiter la maladie rénale chronique associée aux variants G1 et G2 de l'apoL1.

Ainsi, l'inaxaplin, une petite molécule administrée par voie orale a démontré *in vitro* une nette inhibition de l'activité de ApoL1, puis *in vivo* chez une souris génétiquement

modifiée exprimant le variant ApoL1 à risque, une baisse de la protéinurie. De surcroît, l'administration d'inaxaplin à une cohorte de 16 patients a permis à court terme une réduction d'environ 50% de l'albuminurie. Ces travaux, malgré leur caractère préliminaire, ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* (1). Cette nette réduction de la protéinurie permet d'espérer un effet néphroprotecteur à moyen terme. Un essai de phase 3 vient de démarrer pour tester cette hypothèse. Le service de néphrologie des Cliniques universitaires Saint-Luc est le seul centre francophone Belge qui y participe. Plusieurs autres molécules seront testées dans les prochains mois ou années.

Dès lors, le message pour tout clinicien qui voit un patient ayant des ancêtres originaires d'Afrique subsaharienne et atteint de maladie rénale chronique est clair : la recherche des variants G1/G2 s'impose (au moyen d'une simple prise de sang pour extraire l'ADN, le génotypage est remboursé par l'INAMI), pour ne pas manquer l'occasion de bénéficier de ce traitement innovant en participant aux essais cliniques qui démarrent. L'identification de ces variants a aussi d'autres implications (conseil génétique, sélection des candidats donneur de transplantation rénale, etc.). Le service sera ravi d'aider au dépistage des sujets atteints de MRC et originaires d'Afrique subsaharienne (contact : Prs. Arnaud Devresse et Michel Jadoul : arnaud.devresse@saintluc.uclouvain.be et michel.jadoul@saintluc.uclouvain.be).

RÉFÉRENCE

1. Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, Fortier A, Chirieac MC, Dakin LA, *et al.*; VX19-147-101 Study Group. Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two *APOL1* Variants. *N Engl J Med.* 2023; 388(11):969-979. doi: 10.1056/NEJMoa2202396.PMID: 36920755

ROXADUSTAT, UNE RÉVOLUTION DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANÉMIE LIÉE À LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ?

Elliott Van Regemorter, Eric Goffin, Laura Labriola

Anémie et maladie rénale chronique : épidémiologie, pathophysiologie et prise en charge historique

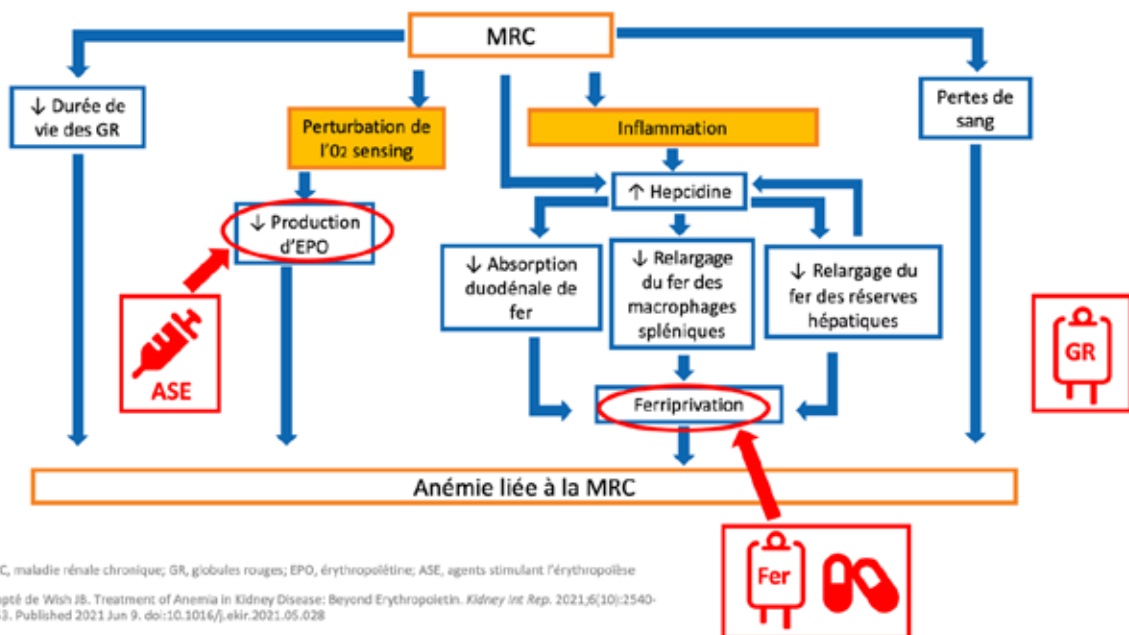
La maladie rénale chronique (MRC) est une pathologie très fréquente, affectant en moyenne plus d'une personne sur 10 mondialement (1). Une des complications les plus fréquentes qui en résulte est l'anémie, dont la prévalence augmente avec la progression de la MRC, atteignant déjà 43% des patients présentant une MRC de stade G3b et jusqu'à 90% des patients en dialyse péritonéale (DP) et 95% des patients en hémodialyse chronique (HD) (2). L'anémie liée à la MRC est associée à une diminution de la qualité de vie, une progression plus rapide de la MRC et une majoration de la mortalité toute cause (3).

La prise en charge thérapeutique de cette anémie liée à la MRC avait peu changé sur les trois dernières décennies et se basait classiquement sur l'optimisation des réserves martiales par voie per os ou IV, la correction de la déficience en érythropoïétine (EPO) par administration d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) et la transfusion de globules rouges en dernier recours (4). Cette approche thérapeutique axée sur la supplémentation n'adresse pas

la pathophysiologie complexe de l'anémie liée à la MRC (Figure 1), et peut exposer les patients nécessitant des doses croissantes d'ASE et de supplémentation martiale à un risque majoré de survenue d'événements cardiovasculaires et de surcharge en fer (5,6).

L'anémie liée à la MRC s'articule autour de deux phénomènes centraux qui sont l'inflammation et la perturbation de la détection d'oxygène au niveau rénal ou « oxygen sensing ». Tout d'abord, l'inflammation chronique de bas grade dont souffrent les patients atteints de MRC cause, au-delà d'effets inhibiteurs directs sur la différenciation des cellules érythroïdes, une majoration de l'hepcidine, renforcée par une diminution de sa clairance rénale. Cette élévation de l'hepcidine entraîne par la suite un état de carence martiale absolue et fonctionnelle par diminution de l'absorption duodénale en fer, diminution du relargage de fer contenu dans les macrophages spléniques mais également des réserves martiales hépatiques, occasionnant secondairement une majoration de la production hépatique d'hepcidine. Le deuxième phénomène important à l'origine de cette anémie liée à la MRC est la notion de perturbation de l'« oxygen sensing ». (7)

FIGURE 1. Pathophysiologie de l'anémie liée à la MRC et thérapies conventionnelles

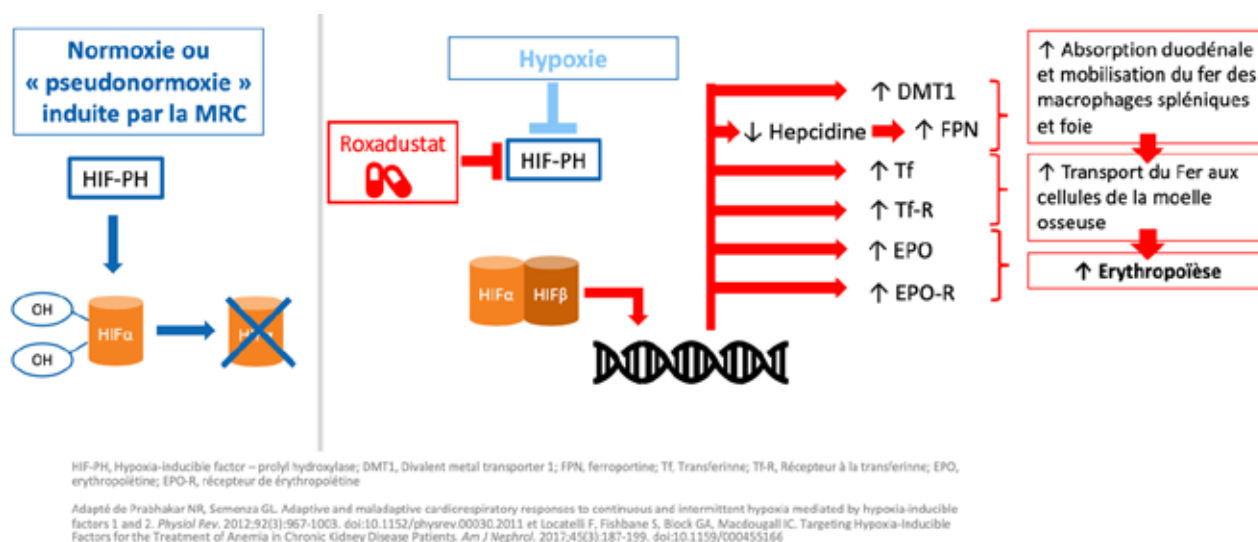


Roxadustat, Hypoxia-inducible factor (HIF) et « oxygen sensing » : mécanisme d'action

HIF est un facteur de transcription impliqué dans l'érythropoïèse dont la fonctionnalité nécessite la présence de deux sous-unités : une sous-unité α dont la présence est hypoxie dépendante et la sous-unité β qui est exprimée de façon constitutive. En condition de normoxie, l'enzyme appelée HIF Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) va hydroxyler HIF α , ce qui entraîne donc son ubiquitination et dégradation via le protéasome. En condition d'hypoxie (comme en altitude), l'activité de HIF-PH est diminuée, permettant la stabilisation de HIF α , sa translocation dans le noyau et son association

avec la sous-unité β . Cet hétérodimère actif entraîne ensuite la transcription de plusieurs gènes menant à une majoration de l'absorption duodénale de fer, une mobilisation du fer contenu dans les macrophages spléniques et des réserves martiales hépatiques, une optimisation du transport de fer aux cellules de la moelle osseuse et une stimulation de l'érythropoïèse. Suite aux anomalies structurales liées à la MRC, ce phénomène d'« oxygen sensing » est déficient, ce qui mène à un état de « pseudonormoxie » où l'HIF-PH reste anormalement active. Le roxadustat permet de rétablir l'activation de cette réponse coordonnée sur l'érythropoïèse HIF-dépendante, en inhibant de manière réversible l'enzyme HIF-PH (Figure 2). (8,9)

FIGURE 2. Mécanisme d'action du roxadustat



Etudes de phase 3 : données sur l'efficacité et la sécurité

L'efficacité du roxadustat a été évaluée dans un programme combiné d'études de phase 3 appelé ALPINE, qui a inclus un total de 9600 patients adultes atteints de MRC et présentant une anémie symptomatique, au travers de 8 études (10).

Chez les patients adultes non dialysés, trois études multicentriques, randomisées et en double aveugle ont d'abord montré l'efficacité du roxadustat pour atteindre et maintenir la cible souhaitée d'hémoglobine comparé au placebo (ALPS, OLYMPUS et ANDES) (11-13). Dans le même type de population, une étude randomisée contrôlée ouverte a ensuite permis de montrer la non infériorité du roxadustat comparé à un ASE, la darbepoétin alfa (DOLOMITES) (14). Finalement, quatre études multicentriques contrôlées ouvertes comparant le roxadustat à un ASE (epoetin alfa

ou darbepoétin alfa) ont permis de démontrer la non infériorité du roxadustat pour atteindre et maintenir l'hémoglobine cible chez des patients dialysés (HD et DP) incidents (HIMALAYAS), prévalents (PYRENEES) ou incidents et prévalents (ROCKIES et SIERRAS) (15-18). De manière intéressante, une étude groupant les résultats de tous les patients dialysés prévalents a montré que la dose de roxadustat nécessaire pour maintenir l'hémoglobine à la cible pendant une durée de 2 ans était inchangée, alors que des doses progressivement croissantes d'ASE étaient nécessaires pour atteindre la même cible (19). Par ailleurs, une analyse exploratoire a montré chez les patients dialysés ou non dialysés et bénéficiant du traitement par roxadustat, une majoration du fer sérique et de la capacité totale de fixation du fer, accompagnée d'une diminution de l'hepcidine et de la ferritine et que ces patients avaient donc un besoin réduit en supplémentation martiale (20). Un autre avantage de cette amélioration des paramètres martiaux

est que l'efficacité du roxadustat est indépendante de la CRP au baseline avec une dose nécessaire pour atteindre l'hémoglobine cible totalement stable au cours du temps, au contraire de ce que l'on peut observer avec les ASE (18). Finalement, une réduction du cholestérol LDL a également été mise en évidence chez les patients ayant bénéficié du roxadustat en comparaison avec un ASE. Une hypothèse évoquée serait que la dégradation hépatique de l'HMG-CoA réductase serait accélérée par une activation HIF-dépendante de la transcription de l'insulin-induced gene 2 (INSIG2), favorisée par l'action du roxadustat (21).

Le profil de sécurité du roxadustat était comparable à celui des ASE à travers les différentes études de phase 3 citées ci-dessus, et reflétait le profil des patients atteints de MRC (10). Les analyses groupées n'ont pas montré de majoration significative du risque d'évènements cardiovasculaires ou de mortalité toute cause chez les patients non dialysés ou dialysés incidents et prévalents, traités avec roxadustat et ce comparé aux ASE (22,23). Cependant, chez un groupe de patients dialysés prévalents qui étaient sous ASE au baseline et qui ont donc été convertis au roxadustat, un risque majoré d'évènements cardiovasculaires et de mortalité tout cause a été montré par rapport au groupe de patients qui étaient restés sous traitement par ASE (19). Il n'est pas exclu que ces résultats soient imputables au risque inhérent à un changement de traitement chez des patients initialement sous dose stable d'ASE, les

exposant notamment à une variation abrupte d'hémoglobine. Néanmoins, ces résultats sont à l'origine de la recommandation de ne pas relayer un ASE par le roxadustat chez des patients dialysés prévalents en l'absence d'une raison clinique valable (10). Finalement, notons l'absence de différence dans l'incidence de survenue ou de progression d'hémorragie rétinienne mais également dans l'incidence de néoplasie dans le groupe traité par roxadustat comparé aux ASE; deux pathologies dont la genèse ou la progression semblent étroitement liées à la voie HIF (17,18,22,24). En effet, l'activation de la voie HIF par le roxadustat est non seulement réversible mais également intermittente et mime donc la réponse physiologique de l'organisme à l'hypoxie (8). Par ailleurs, certaines études randomisées contrôlées ont notamment montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans les niveaux sériques de VEGF (vascular endothelial growth factor) entre les groupes traités par inhibiteur de HIF-PH et le groupe contrôle (placebo ou ASE) chez des patients dialysés ou non (25).

Conditions de remboursement en Belgique

Le roxadustat est le seul inhibiteur de HIF-PH qui ait été approuvé par l'agence européenne des médicaments pour le traitement de l'anémie symptomatique lié à la MRC. Il est disponible et remboursé en Belgique depuis le 1^{er} janvier 2024 aux conditions suivantes (Tableau) :

TABLEAU. Conditions de remboursement du roxadustat (Eprezo™) en Belgique à partir du 1^{er} janvier 2024

Je soussigné, docteur en médecine, spécialiste reconnu en médecine interne, attaché à un centre de dialyse reconnu par l'INAMI et responsable du traitement, déclare que le bénéficiaire (de plus de 18 ans) mentionné ci-dessus, est traité pour une anémie symptomatique consécutive à une insuffisance rénale chronique, plus spécifiquement dans l'une des situations suivantes
non-dépendant de la dialyse et non encore traité par ESA (Erythropoiesis-Stimulating Agent) ou après une interruption du traitement ESA pendant au moins 12 semaines
dépendant de la dialyse à domicile (dialyse péritonéale ou hémodialyse) et n'ayant pas encore été traité par ESA ou après une interruption du traitement par ESA pendant au moins 12 semaines
déjà traité par ESA et dont les taux d'hémoglobine cibles ne peuvent être atteints avec le traitement par ESA et qu'une conversion est indiquée
déjà traité par ESA et le bénéficiaire présente une contre-indication ou un effet indésirable grave et qu'une conversion est indiquée

Conclusions

Le roxadustat est le premier traitement disponible en Belgique adressant la physiopathologie complexe de l'anémie en MRC, qui s'articule autour de l'inflammation chronique de bas grade avec ferriprivation et dysfonction de l'« oxygen sensing ». Il permet la restauration d'une érythropoïèse coordonnée avec un maintien de l'hémoglobine dans les cibles, sans majoration progressive de la dose au cours du temps, indépendamment de l'inflammation au baseline et ce avec un profil de sécurité comparable aux ASE. Par ailleurs, l'amélioration des paramètres martiaux qui en découle entraîne une diminution des besoins de supplémentation en fer IV ou per os et nécessitera probablement une adaptation des objectifs classiques de paramètres martiaux à atteindre en dialyse.

Lors de l'instauration d'un traitement pour anémie symptomatique liée à la MRC, le choix du roxadustat ou d'un

ASE devra être discuté avec le patient en fonction de ses souhaits et de son profil. Les autres avantages du roxadustat par rapport aux ASE comprennent un stockage à température ambiante, une formulation orale limitant les injections sous-cutanée, une préservation du capital veineux de par la diminution des besoins en fer IV chez les patients non dialysés ou en DP et une efficacité possiblement supérieure aux ASE en contexte inflammatoire. A noter que des effets « off-target » éventuels des inhibiteurs de HIF-PH ne sont pas encore exclus au vu de l'expérience à long terme limitée, notamment sur la progression de néoplasies, de rétinopathie diabétique ou maculopathie, de l'hypertension artérielle pulmonaire, de la taille des kystes dans la polykystose rénale et sur la survenue d'hypothyroïdie centrale (26).

RÉFÉRENCES

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS *et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0158765
2. Evans M, Bower H, Cockburn E, Jacobson SH, Barany P, Carrero JJ. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):821-827. Published 2020 May 1. doi:10.1093/ckj/sfaa054
3. Hoshino J, Muenz D, Zee J, Sukul N, Speyer E, Guedes M *et al.* Associations of Hemoglobin Levels With Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Clinical Outcomes in Persons With Stage 3-5 Nondialysis CKD. *J Ren Nutr.* 2020; 30(5):404-414. doi:10.1053/j.jrn.2019.11.003
4. KDIGO. *Kidney Int Suppl.* 2012; 4:279-335. doi:10.1038/kisup.2012.37
5. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(1):44-56. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.014
6. Lee KH, Ho Y, Tarng DC. Iron Therapy in Chronic Kidney Disease: Days of Future Past. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3):1008. Published 2021 Jan 20. doi:10.3390/ijms22031008
7. Wish JB. Treatment of Anemia in Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(10):2540-2553. Published 2021 Jun 9. doi:10.1016/j.ekir.2021.05.028
8. Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am J Nephrol.* 2017; 45(3):187-199. doi:10.1159/000455166
9. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012; 92(3):967-1003. doi:10.1152/physrev.00030.2011
10. Astellas. Roxadustat Summary of Product Characteristics.
11. Shutov E, Sułowicz W, Esposito C, *et al.* Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(9):1629-1639. doi:10.1093/ndt/gfab057
12. Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, Van BP, Houser MT, Frison L *et al.* Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(3):737-755. doi:10.1681/ASN.2020081150
13. Coyne DW, Roger SD, Shin SK, Kim SG, Cadena AA, Moustafa MA, *et al.* Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2020; 6(3):624-635. Published 2020 Dec 5. doi:10.1016/j.ekir.2020.11.034
14. Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U *et al.* Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES) (published correction appears in *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Mar 25;37(4):805). *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(9):1616-1628. doi:10.1093/ndt/gfab191
15. Provenzano R, Shutov E, Ereemeeva L, Korneyeva S, Poole L, Saha G, *et al.* Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(9):1717-1730. doi:10.1093/ndt/gfab051
16. Csiky B, Schömig M, Esposito C, Barratt J, Reusch M, Valluri U *et al.* Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Control-

- led Study (PYRENEES). *Adv Ther.* 2021; 38(10):5361-5380. doi:10.1007/s12325-021-01904-6
17. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, Escudero ET, Rastogi A, Van BP *et al.* Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol.* 2022; 33(4):850-866. doi:10.1681/ASN.2020111638
 18. Charytan C, Manllo-Karim R, Martin ER, Steer D, Bernardo M, Dua SL *et al.* A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(7):1829-1839. Published 2021 Apr 17. doi:10.1016/j.ekir.2021.04.007
 19. Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, *et al.* Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat in Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther.* 2021; 38(10):5345-5360. doi:10.1007/s12325-021-01903-7
 20. Pergola PE, Charytan C, Little DJ, Tham S, Szczech L, Leong R *et al.* Changes in Iron Availability with Roxadustat in Nondialysis- and Dialysis-Dependent Patients with Anemia of CKD. *Kidney360.* 2022; 3(9):1511-1528. Published 2022 Jun 29. doi:10.34067/KID.0001442022
 21. Hirai K, Kaneko S, Minato S, Yanai K, Hirata M, Kitano T *et al.* Effects of roxadustat on anemia, iron metabolism, and lipid metabolism in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10:1071342. Published 2023 Feb 22. doi:10.3389/fmed.2023.1071342
 22. Provenzano R, Szczech L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT *et al.* Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16(8):1190-1200. doi:10.2215/CJN.16191020
 23. Barratt J, Dellanna F, Portoles J, Choukroun G, De Nicola L, Young J *et al.* Safety of Roxadustat Versus Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Anemia of Non-dialysis-Dependent or Incident-to-Dialysis Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther.* 2023; 40(4):1546-1559. doi:10.1007/s12325-023-02433-0
 24. Sepah YJ, Nguyen QD, Yamaguchi Y, Otsuka T, Majikawa Y, Reusch M *et al.* Two Phase 3 Studies on Ophthalmologic Effects of Roxadustat Versus Darbepoetin. *Kidney Int Rep.* 2022; 7(4):763-775. Published 2022 Jan 19. doi:10.1016/j.ekir.2022.01.1045
 25. Li J, Haase VH, Hao CM. Updates on Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors in the Treatment of Renal Anemia. *Kidney Dis (Basel).* 2022; 9(1):1-11. Published 2022 Oct 31. doi:10.1159/000527835
 26. Locatelli F, Del Vecchio L, Elliott S. The anaemia treatment journey of CKD patients: from epoetins to hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors. *Clin Kidney J.* 2023; 16(10):1563-1579. Published 2023 Aug 17. doi:10.1093/ckj/sfad105

IMLIFIDASE : NOUVEL ESPoir D'ACCÈS À LA GREFFE POUR LES PATIENTS HYPERIMMUNISÉS EN ATTENTE DE TRANSPLANTATION RÉNALE PAR REIN DE DONNEUR DÉCÉDÉ

Nada Kanaan, Thibaut Gervais, Antoine Buémi, Arnaud Devresse, Eric Goffin, Tom Darius, Yannick France, Michel Mourad, Véronique Deneys, Corentin Streel

Introduction

Pour les patients en insuffisance rénale terminale, la transplantation rénale est le traitement de choix. Le développement d'anticorps anti-HLA à la faveur d'évènements immunisants comme les grossesses, transfusions sanguines ou transplantations antérieures concerne près d'un tiers des patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation par rein de donneur décédé. L'hyperimmunisation - définie comme un taux d'anticorps dirigés contre un panel d'antigènes de donneurs $\geq 85\%$ (Panel Reactive Antibodies PRA $\geq 85\%$) - concerne environ 5-15% des patients sur la liste d'attente. Ces patients hyperimmunisés ont peu de

chances de trouver un organe d'un donneur compatible, avec comme conséquences un temps d'attente pour être transplanté extrêmement long et, pour certains, une très faible chance d'être appelé à la greffe.

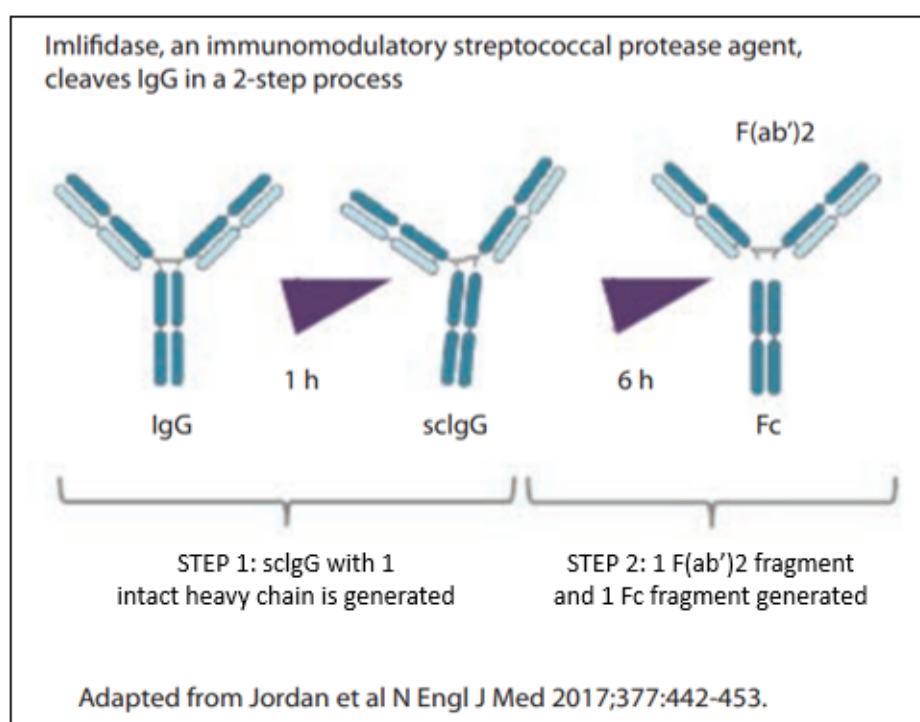
Jusqu'à récemment, les options pour augmenter les chances d'être transplanté étaient la donation vivante (directe ou croisée) ou l'intégration au programme « acceptable mismatch » (AM) d'Eurotransplant (programme qui permet de définir des antigènes HLA immunologiquement acceptables).

Imlifidase

Imlifidase (IML) est une enzyme (cystéine protéase) dérivée du *Streptococcus pyogenes* qui clive et dégrade de façon spécifique toutes les immunoglobulines IgG (figure). Quatre à six heures après l'infusion de l'imlifidase, le pool entier d'IgG est dégradé en Fragments F(ab')₂ et Fc inactivant ainsi la cytotoxicité dépendante du complément et la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps. La production d'IgG de novo est détectée 2 à 3 jours après traitement par IML.

La première étude publiée en 2017 dans le NEJM a rapporté l'efficacité du traitement par IML pour éliminer les anticorps IgG et permettre la transplantation HLA-incompatible chez 24 patients (1). Depuis lors, d'autres études ont confirmé ces résultats et les données à 3 ans post transplantation montrent une survie des patients de 90%, une survie des greffons de 84%, avec cependant une incidence de rejet humoral aigu de 38%.

FIGURE. Mode d'action



En Belgique

Imlifidase (Idéfirix®) est remboursé en Belgique depuis le 1^{er} juin 2023. Un protocole clinique national est implanté dans les centres de transplantation. Les patients éligibles sont identifiés sur base des critères repris dans le tableau.

La stratégie du traitement implique de délistier certains antigènes contre lesquels le patient a des anticorps, augmentant ses chances d'être appelé à la greffe (4-5).

Critères d'éligibilité	
1.	Adultes
2.	Age ≤ 65 ans
3.	En dialyse
4.	cPRA ≥ 85%
5.	Inclus dans le programme AM-EuroTP depuis au moins 36 mois ou sur la liste EuroTP depuis au moins 48 mois
6.	Capable de supporter une immunosuppression intense et un suivi strict

Conclusion

Imlifidase offre une fenêtre d'opportunité à la transplantation pour les patients hyperimmunisés. La survie des greffons et des patients est satisfaisante avec un recul de 3 ans, malgré un risque de rejet humoral aigu élevé (1-5).

RÉFÉRENCES

1. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, *et al.* IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017; 377(5):442–53. 10.1056/nejmoa1612567.
2. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, *et al.* Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation.* 2021 Aug 1;105(8):1808-1817.
3. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, *et al.* Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant.* 2021 Dec;21(12):3907-3918.
4. Couzi L, Malvezzi P, Amrouche L, *et al.* Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines. *Transpl Int.* 2023 Jun 28;36:11244.
5. de Weerd AE, Roelen DL, van de Wetering J, Betjes MGH, Heidt S, Reinders MEJ. Imlifidase Desensitization in HLA-incompatible Kidney Transplantation: Finding the Sweet Spot. *Transplantation.* 2023 Jun 21; 108: 335-345.

INNOVATIONS 2023 EN ONCOLOGIE MÉDICALE

L'année 2023 a marqué une révolution significative dans le domaine de l'oncologie avec l'émergence de nouvelles molécules anticancéreuses et de stratégies innovantes.

Les anticorps conjugués ont considérablement amélioré la survie dans de multiples cancers. On peut ainsi principalement pointer la place prépondérante que ces traitements vont prendre aux stades avancés des cancers urothéliaux, mais aussi de plusieurs types de cancer du sein (triple négatif, HER2 positif, mais aussi une nouvelle entité dite « HER2 faible »).

D'autres types de traitement soulèvent également l'enthousiasme. Par ailleurs, dans le cancer rénal, le ciblage du facteur de transcription HIF par une thérapie ciblée, inhibant non seulement l'angiogenèse mais également diverses voies de survie, semble prometteur, que ce soit en monothérapie ou en combinaisons.

Le mélanome uvéal est la tumeur intraoculaire maligne primitive la plus fréquente. Malgré l'efficacité du traitement local, la moitié des patients présentera une récurrence extra-oculaire, au niveau hépatique dans 90% des cas. La survie médiane des patients atteint d'une maladie métastatique oscille entre 6 et 12 mois. Les traitements ciblés tels que la thermo-ablation ou la chirurgie peuvent améliorer le pronostic des patients présentant des récurrences localisées à un seul endroit. La chimiothérapie est peu efficace. Les traitements par inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire, les anticorps anti-PD-1 augmente discrètement la survie des patients métastatiques. Le tebentafusp, une nouvelle forme d'immunothérapie, est la première molécule démontrant une réelle amélioration de la survie globale des patients métastatiques. Il s'agit d'un récepteur de lymphocytes T couplé à un anticorps anti-CD3, transformant tous les lymphocytes en lymphocytes anti-mélanocytes. Malheureusement, seuls les patients portant un allèle HLA-A*02:01, 50% des caucasiens, peuvent bénéficier de ce traitement.

*Emmanuel Seront¹, Cédric Van Marcke¹,
Paulina Bartoszek⁴, Stéphanie van Raemdonck²,
Louise Favaretto², Laura Krolikowska³, Frank Cornélis¹,
Jean-François Baurain¹*

MOTS-CLÉS ▶ Anticorps conjugué, enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan, trastuzumab deruxtecan, belzutifan, Hypoxia Inducible Factor (HIF), mélanome uveal, tebentafusp, immunothérapie, inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire

Innovations in 2023 in Medical Oncology

The year 2023 witnessed a significant revolution in oncology, marked by the emergence of new anti-cancer molecules and innovative strategies. Antibody conjugates have considerably improved patient survival in numerous cancer types. These treatments are likely to play a key role in advanced-stage disease of urothelial cancers and in several breast cancer types as well, including triple-negative, HER2-positive, and a new entity known as "HER2 weak".

Considering renal cancer, targeting the HIF transcription factor by means of a targeted therapy that inhibits not only angiogenesis, but also various survival pathways, looks rather promising. This novel therapeutic strategy can be administered either as a single agent or in combination.

Uveal melanoma is the most common primary malignant intraocular tumor. Despite the efficacy of local treatments, half of all affected patients experience extra-ocular recurrence, with liver involvement observed in 90% of them. Median survival for patients with metastatic disease has been proven to range between 6 and 12 months. Targeted treatments, such as thermo-ablation or surgery, likely improve the prognosis of patients with single-site recurrences. Chemotherapy is not very effective. Treatment with immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD-1 antibodies, only modestly increases overall survival in metastatic disease patients. Tebentafusp, a new form of immunotherapy, is the first molecule to demonstrate a real improvement in overall survival of metastatic patients. Tebentafusp is a T-cell receptor coupled with an anti-CD3 antibody, being able to transform all lymphocytes into anti-melanocyte lymphocytes. Nevertheless, only patients with an HLA-A*02:01 allele, meaning 50% of Caucasians, are likely to benefit from this therapeutic innovation

KEYWORDS

Antibody conjugate, enfortumab vedotin, sacituzumab govitecan, trastuzumab deruxtecan, belzutifan, hypoxia inducible factor (HIF), uveal melanoma, tebentafusp, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors

SOMMAIRE

Une nouvelle ère en oncologie: l'avènement des anticorps conjugués et de nouvelles thérapies ciblées

Emmanuel Seront, Cédric Van Marcke

Des avancées majeures dans le traitement du mélanome uvéal métastatique

Jean-François Baurain, Stéphanie van Raemdonck, Louise Favaretto, Laura Krolikowska, Frank Cornélis, Paulina Bartoszek

AFFILIATIONS

1. Service d'Oncologie Médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain
2. Institut Roi Albert II, Cliniques universitaires Saint-Luc
3. MIRO, IREC, Université catholique de Louvain
4. Service d'Ophtalmologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain

CORRESPONDANCE

Dr Emmanuel Seront
Dr Jean-François Baurain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Oncologie Médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

UNE NOUVELLE ÈRE EN ONCOLOGIE : L'AVÈNEMENT DES ANTICORPS CONJUGUÉS ET DE NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES

Emmanuel Seront et Cédric Van Marcke

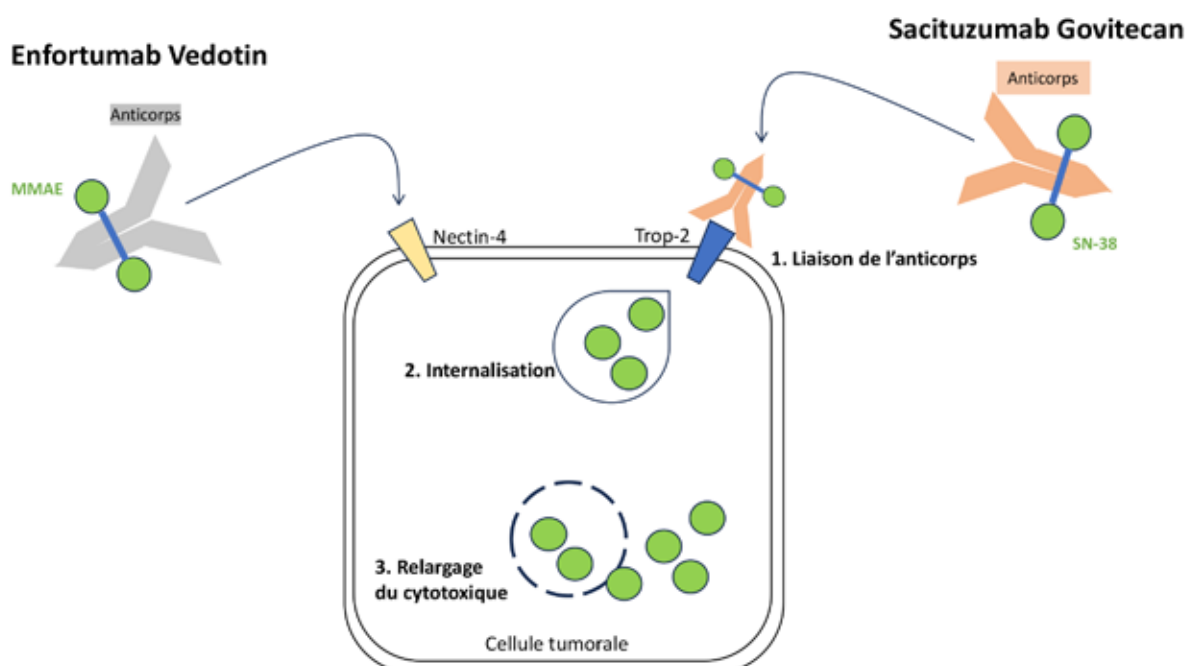
Les anticorps conjugués, un mode de fonctionnement innovant

Un anticorps conjugué (ADC) est un anticorps ciblant une protéine spécifique, couplé chimiquement à plusieurs molécules d'un puissant agent cytotoxique. Ces ADC administrés par voie intraveineuse permettent une délivrance extrêmement ciblée de la chimiothérapie aux cellules cancéreuses par le biais de leur internalisation. De manière schématique, la molécule cytotoxique est inactive tant qu'elle est couplée à l'anticorps. Cet anticorps va identifier les cellules cancéreuses portant la cible spécifique. Le complexe « protéine cible – anticorps » (et conjointement le cytotoxique) sera internalisé dans la cellule tumorale. L'environnement intra-cellulaire entrainera la lyse du lien chimique entre l'anticorps et le cytotoxique, permettant à ce dernier d'exercer son activité. Ceci permet donc d'administrer des doses de chimiothérapie plus puissantes et plus spécifiquement aux cellules tumorales, tout en épargnant au maximum les cellules non-tumorales. Il semble

par ailleurs que les cellules tumorales se nécrosant par l'effet de ces traitements relarguent encore les molécules de cytotoxique dans leur environnement immédiat. Ceci permettrait ainsi d'atteindre les cellules tumorales adjacentes n'ayant pas subi le couplage « anticorps – protéine cible » (Figure 1).

De nombreuses nouvelles molécules sont actuellement en cours de développement ou d'étude, mais plusieurs ADC sont actuellement déjà disponibles et remboursés en Belgique : l'Enfortumab Vedotin (EV), qui cible la protéine Nectin-4 et est conjugué au monométhyl auristatine E (MMAE); le Sacituzumab Govitecan (SG), qui cible la protéine Trop-2 et est conjugué à un inhibiteur de la topoisomérase 1 (SN-38); et la molécule soulevant actuellement le plus d'intérêt, le Trastuzumab Deruxtecan, qui cible la protéine HER2 et est également conjugué à un inhibiteur de la topoisomérase 1 (deruxtecan)

FIGURE 1. Mécanisme d'action des anticorps conjugués



Enfortumab Vedotin dans le carcinome urothélial

Avant 2023, les patients atteints de carcinome urothélial métastatique (CUM) ne pouvaient pas espérer une survie globale médiane dépassant 2 ans. Le traitement de première ligne consistait en une chimiothérapie à base de platine suivi, en cas de réponse ou de stabilité, de l'administration en « maintenance » de l'avelumab, un inhibiteur des checkpoints immunitaires (ICI = immunothérapie). La médiane de survie atteignait grâce à cette stratégie 21 mois. Pour les patients inéligibles à une chimiothérapie, les options étaient plus restreintes, limitées aux ICIs (tels que le Pembrolizumab) ainsi qu'à d'autres chimiothérapie dont l'efficacité restait modérée (1).

Plus de 90% des cellules du carcinome urothélial présentent à leur surface la protéine Nectin-4, ce qui en fait une cible de choix pour l'EV. Lors de l'ESMO 2023, les résultats de l'étude de phase III EV-302/KEYNOTE-A39 ont considérablement changé le pronostic des patients. Dans cette étude, 900 patients atteints d'un CUM en première ligne ont été randomisés pour recevoir soit EV (Jour 1 et 8, cycle de 3 semaines) + Pembrolizumab (P, toutes les 3 semaines), soit une chimiothérapie conventionnelle. La combinaison EV + P a significativement doublé la médiane de survie globale passant de 16 mois dans le bras chimiothérapie à 31.5 mois dans le bras EV + P (HR : 0.47, $p < 0,00001$). Le taux de réponse était également significativement plus élevé avec EV + P par rapport à la chimiothérapie (67.7% vs 44.4%, respectivement), avec une réponse complète plus élevée de 30% vs 12%, respectivement. Seulement 8% des patients dans le bras EV + P présentaient une progression de la maladie : ceci n'a jamais été vu dans ce type de cancer agressif. En termes d'effets secondaires, cette combinaison est associée à un pourcentage moindre d'effets secondaires de grade ≥ 3 par rapport à la chimiothérapie (56% vs 70%, respectivement). Les principaux effets secondaires liés à l'EV + P incluent une éruption cutanée (principalement localisée au niveau des plis), des neuropathies périphériques sensorielle et un risque de déséquilibre glycémique.

Sur base de ces résultats convaincants, EV + P devient le nouveau standard de soins dans le CUM en première ligne (2). Cette combinaison est sûre, réalisable chez la majorité des patients atteints de CUM (contrairement à la chimiothérapie) et permet de doubler la survie par rapport aux traitements conventionnels. Nous sommes en attente du remboursement de cette combinaison.

Sacituzumab Govitecan dans le cancer du sein triple négatif

Bien que le cancer du sein soit majoritairement diagnostiqué au stade localisé et traité de manière curative, les

récidives à un stade plus avancé ou métastatique forment le risque principal. Au stade métastatique, l'approche n'est malheureusement plus curative. Dans le cadre des cancers triple négatifs (n'exprimant ni les récepteurs aux oestrogènes, ni à la progestérone, et ne surexprimant pas la protéine HER2), les chimiothérapies conventionnelles, éventuellement associées à de l'immunothérapie, forment actuellement le socle des traitements. Toutefois, leur efficacité modérée et souvent restreinte dans le temps, requérant le développement de molécules au mode d'action innovant. La majorité des cellules de carcinome mammaire, et singulièrement des tumeurs triple négatives, présentent à leur surface la protéine Trop-2. Ceci fait de ce type de tumeur une cible de choix pour le SG.

L'étude de phase III ASCENT a randomisé 468 patients atteints d'un cancer du sein métastatique triple négatif récidivant ou réfractaire, les assignant soit au sacituzumab govitecan (SG), soit à une chimiothérapie conventionnelle (éribuline, vinorelbine, capécitabine ou gemcitabine). Le SG a significativement amélioré la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie (5.6 vs 1.7 mois; HR 0.41, $P < 0,001$), de même que la survie globale (12.1 vs 6.7 mois; HR 0.48, $P < 0,001$). Il est à noter un taux de réponse considérablement plus élevé avec le SG par rapport à la chimiothérapie conventionnelle (35% vs 5%), et ce, au sein d'une population de patients ayant déjà reçu de multiples lignes de traitement. Malgré une myélotoxicité plus prononcée (51% de neutropénie de grade ≥ 3 avec le SG vs 33% avec la chimiothérapie), le SG demeurait bien toléré compte tenu du nombre de traitements précédemment administrés dans cette population. Le cytotoxique étant un dérivé de l'irinotecan, on sera toujours particulièrement attentif au risque de toxicité digestive, et particulièrement de diarrhée et colite requérant une prise en charge dès les premières heures par mesures symptomatique, hydratation et si besoin antibiothérapie (3). Vu la combinaison d'un risque de neutropénie et de colite, la prévention primaire de la myélotoxicité (par injection sous-cutanée de facteurs de croissance granulocytaire) doit s'appliquer. Ce traitement est disponible et remboursé en cas de cancer du sein triple négatif non résécable, après échec d'une première ligne de chimiothérapie.

Le SG a par ailleurs démontré son intérêt clinique dans un autre type de cancer du sein. L'étude de phase III TROPiCS-02 a évalué le SG chez des patients atteints de cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux mais ne surexprimant pas le récepteur HER2, métastatique, préalablement traités et résistants à l'hormonothérapie. Les patients ($n=543$) étaient randomisés entre SG et chimiothérapie conventionnelle. Le SG a significativement amélioré la survie globale, passant de 11 mois avec la chimiothérapie à 14.4 mois avec le SG. Le taux de

réponse était également plus élevée avec le SG par rapport à la chimiothérapie (21% vs 14%) (4). A ce jour, le SG n'est malheureusement pas encore disponible en Belgique dans cette indication.

Trastuzumab deruxtecan dans le cancer du sein surexprimant HER2

Le cancer du sein surexprimant HER2 se caractérise par une haute densité d'expression de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales. Au stade avancé, il se traite depuis de nombreuses années par une combinaison de chimiothérapie et de thérapie ciblée (molécules ciblant HER2, telles que le trastuzumab et le pertuzumab), avant maintenance par les anti-HER2. Malgré le taux de réponse spectaculaire vu avec ces traitements, une résistance finit par s'installer, nécessitant la reprise de chimiothérapies, combinées si possible à un anti-HER2. Ces lignes successives n'offrent malheureusement pas un taux de réponse identique, voire même satisfaisant.

Le mode d'action révolutionnaire du trastuzumab deruxtecan a révolutionné ces 2 dernières années la stratégie thérapeutique et le pronostic de ce type de cancer du sein. Dans l'étude DESTINY-Breast03, 524 patients atteints de ce type de cancer du sein à un stade avancé, et après échec d'une première ligne de chimiothérapie et d'anti-HER2, étaient randomisés entre le trastuzumab deruxtecan (injection intraveineuse toutes les 3 semaines) et le trastuzumab emtansine (ADC de première génération considéré comme traitement standard dans cette indication depuis 2012, mais aux propriétés pharmacologiques nettement moins spécifiques). Les résultats étaient sans appel : la survie médiane sans progression était de 6.8 mois dans le bras standard, contre 28.8 mois dans le bras expérimental, offrant ainsi une réduction du risque de progression de 67%. La survie globale était également drastiquement améliorée, le risque de décès étant réduit de 36% (5).

Trastuzumab deruxtecan dans une nouvelle entité, le cancer du sein HER2 faible

Les cancers du sein ne surexprimant pas la protéine HER2 peuvent être catégorisés de triple négatives ou d'hormono-dépendantes, selon leur statut d'expression des récepteurs aux hormones. Ces 2 catégories regroupaient jusqu'à présent sans distinction clinique les tumeurs n'exprimant pas du tout la protéine HER2 (dites HER2 zéro), et celles exprimant faiblement la protéine HER2 (dites HER2 1+ ou 2+ sans amplification du gène codant pour HER2). Ces dernières ne bénéficiaient pas des traitements par trastuzumab ni pertuzumab, car la protéine HER2 n'y est pas la cause du développement tumoral. Inhiber la voie de signalisation HER2 n'y a donc pas d'intérêt.

Le mode d'action du trastuzumab deruxtecan a toutefois révolutionné la manière de considérer les cancers du sein exprimant faiblement la protéine HER2. En effet, cet ADC n'a pas pour but d'inhiber la voie HER2, mais d'utiliser la protéine HER2 comme cible pour internaliser un puissant cytotoxique, tel un cheval de Troie.

L'étude DESTINY-Breast04 a démontré l'efficacité de cette molécule en cas de cancer du sein métastatique exprimant faiblement la protéine HER2 (score 1+ ou 2+ sans amplification du gène codant pour HER2), malgré traitement par 1 à 2 lignes de chimiothérapie (6). L'étude a randomisé 557 patients entre le trastuzumab deruxtecan et la chimiothérapie au choix de l'investigateur. L'ADC a permis d'améliorer la survie sans progression de 5.1 mois à 10.1 mois, et la survie globale de 16.8 mois à 23.4 mois. La majorité (89%) de ces patients exprimaient les récepteurs hormonaux, rendant les données actuellement plus robustes dans ces cas.

Cette molécule a ces derniers mois donc non seulement mené à l'obtention d'une arme thérapeutique supplémentaire (le traitement est remboursé en cas de tumeur métastatique surexprimant fortement HER2 après échec d'une première ligne), mais a également permis de bouleverser la classification des cancers du sein. Suite à cela, de nombreuses recherches vont tenter d'affiner la manière de mesurer l'expression de la protéine HER2, pour réduire au mieux le pourcentage de tumeur dite HER2 zéro.

Malgré ces résultats très enthousiasmants, il convient de toujours rester très attentif au risque de toxicité très spécifique de cette molécule. La survenue d'une pneumopathie interstitielle doit être exclue (par réalisation d'un scanner pulmonaire, et non par simple radiographie thoracique) devant toute apparition d'une toux, dyspnée ou autre symptôme de dégradation de l'état général. La gestion de cet effet secondaire (dont le risque cumulé est de l'ordre de 10-15% dans les premières études) mériterait un article à part entière, mais de manière schématique, sa prise en charge sera agressive, avec administration de corticothérapie même en cas de découverte fortuite au scanner en l'absence de toute plainte.

De manière plus conventionnelle, ce traitement peut également fréquemment s'accompagner de fatigue et troubles digestifs, et particulièrement de nausées, qui seront prévenues par combinaison d'anti-émétiques puissants.

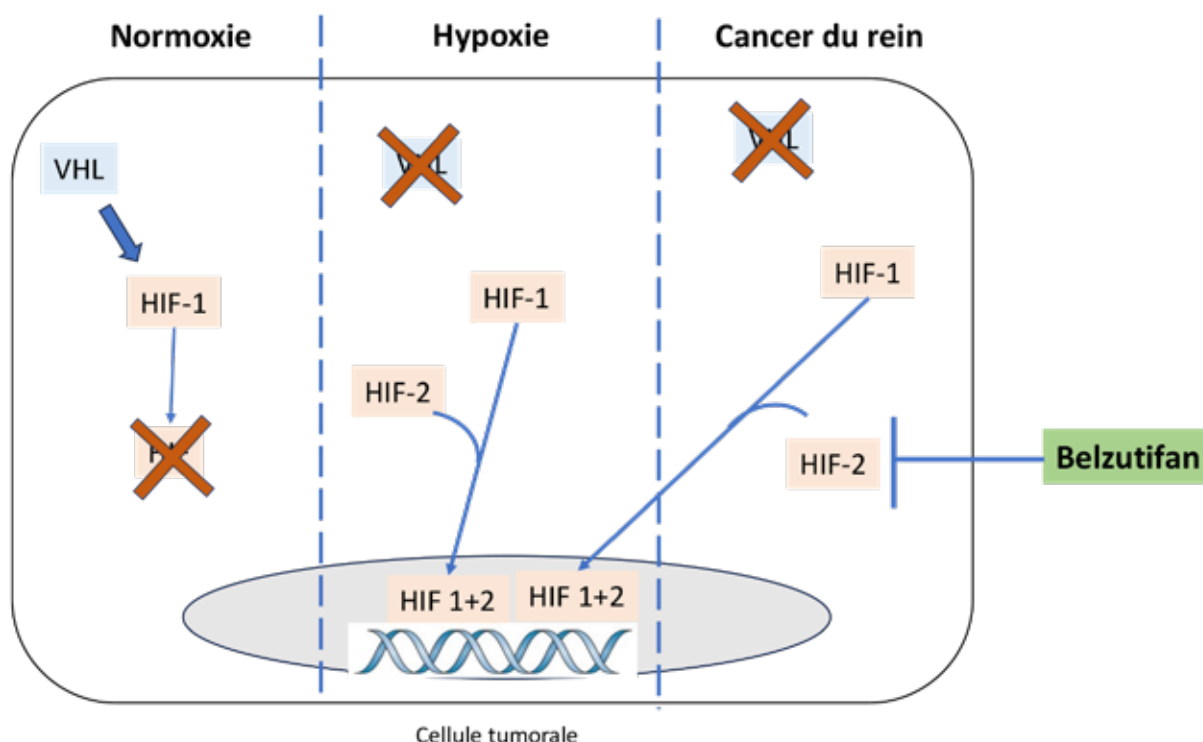
Les inhibiteurs HIF dans le cancer du rein

Le cancer du rein est un cancer dont une des particularités est une hyperactivation du processus angiogénique. Physiologiquement, l'angiogenèse est régulée par le gène de *Von Hippel-Lindau (VHL)*, un gène suppresseur de tumeur dont l'activité dépend du degré d'oxygénation tissulaire.

En cas de normoxie, la protéine VHL est active et entraîne la dégradation du facteur de transcription Hypoxia-Inducible Factor (HIF-1). En cas d'hypoxie, VHL est inactivée, ce qui permet à HIF-1 de s'hétéro-dimériser avec la sous-unité HIF-2 et de migrer vers le noyau où HIF peut stimuler la transcription de nombreux gènes tels que le *VEGF*, impliqué dans l'angiogénèse, mais aussi la Cycline D1, le

transporteur de glucose *GLUT-1* et l'*EPO*, impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire. Plus de 90% des Cancers du rein à cellules claires (ccRCC) présentent une perte du gène *VHL*, entraînant une angiogénèse excessive. Le belzutifan (médicament oral) est un inhibiteur de la sous-unité 2α de HIF, empêchant ainsi sa translocation vers le noyau et son activité transcriptionnelle (Figure 2).

FIGURE 2. Régulation du facteur de transcription HIF



L'étude de phase III LITESPARK-005 a comparé le belzutifan à l'évérolimus chez plus de 700 patients atteints d'un ccRCC avancé après échec de plusieurs lignes de traitement; ces patients étaient lourdement prétraités et fragiles avec un risque intermédiaire ou défavorable selon les critères IMDC (un indice pronostique du cancer du rein). Le belzutifan a entraîné une réduction de 26% de la progression ou du décès. De plus, le belzutifan était associé à un taux de réponse plus important (22 vs 3%) mais aussi une durée de réponse beaucoup plus longue (19 vs 13 mois) par rapport à l'évérolimus. Enfin, le belzutifan, de par sa bonne tolérance, était également associé à une meilleure qualité de vie par rapport à l'évérolimus. Ce type de molécule, de par son mécanisme d'action innovant, est également associé à un profil d'effet secondaire différent; en effet, via une inhibition de l'EPO, le belzutifan peut entraîner de l'anémie (30%) mais également de l'hypoxie (10%). Ces

effets peuvent facilement être contrôlés par des injections d'EPO. Sur la base de ce profil d'efficacité et de sécurité, le belzutifan apparaît comme une bonne alternative à évérolimus et devrait faire partie de notre arsenal thérapeutique (7).

De nouvelles études incluant ce médicament sont actuellement en cours, comme par exemple l'étude LITESPARK-012, une étude de phase III évaluant l'efficacité l'association de Pembrolizumab et Lenvatinib +/- Belzutifan ou Quavonlimab (un inhibiteur de la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques).

En conclusion

Le développement de nouvelles molécules, au mécanisme d'action innovant, permet de mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques, de nouvelles combi-

naisons et de pallier aux résistances qui peuvent rapidement se développer face aux traitements conventionnels. De nombreuses études sont en cours, testant l'intérêt des ADC dans de grands nombres de types de tumeurs.

La prescription de ce type de traitements nécessite de bien informer le patient, son entourage et le médecin traitant des effets secondaires particuliers pouvant se présenter : leur reconnaissance au stade le plus précoce possible est fondamental.

RÉFÉRENCES

1. Powles T, Park SH, Voog E, *et al.* Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1218-1230
2. Powles TB, *et al.* EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). ESMO Congress 2023, LBA6
3. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM *et al.* Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16), 1529–1541.
4. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, *et al.* Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402(10411), 1423–1433.
5. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jan 14;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T, *et al.* DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665782; PMCID: PMC10561652.
7. Albiges L, Rini BI, Peltola K, *et al.* LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. *Annals of Oncology.* 2023; 34, S1329–S1330.

Messages clés

- Les anticorps conjugués font depuis peu partie de notre arsenal thérapeutique et permettent de significativement améliorer la survie générale, même dans des cancers très agressifs.
- Ces molécules sont généralement bien tolérées mais nécessitent un suivi régulier, car elles peuvent entraîner des toxicités particulières.
- La connaissance de ces toxicités par le médecin traitant peut permettre une prise en charge immédiate, point clé pour une récupération complète.
- Le Belzutifan est un médicament prometteur dans le cancer du rein à cellules claires.
- Plus que jamais, la participation aux études cliniques permet d'avoir un accès à ces molécules, pour certaines, encore indisponibles.

DES AVANCÉES MAJEURES DANS LE TRAITEMENT DU MÉLANOME UVÉAL MÉTASTATIQUE

Jean-François Baurain, Stéphanie van Raemdonck, Louise Favaretto, Laura Krolikowska, Frank Cornélis, Paulina Bartoszek

Introduction

Le mélanome uvéal est un cancer rare, bien qu'étant la tumeur primitive la plus fréquente de l'oeil. Il combine deux peurs : celles du cancer et de la cécité. Le Registre Belge du Cancer estime qu'environ 120 patients sont diagnostiqués

par an avec un pic d'incidence entre 60 et 65 ans. Tout comme le mélanome cutané, le mélanome uvéal provient de la transformation maligne de mélanocytes. Cependant, il se distingue fortement de celui-ci par plusieurs aspects :

son profil mutationnel différent (pas de mutations BRAF ou NRAS mais GNAQ ou GNA11), sa charge mutationnelle globale plus basse (+/- 0,5 mutations par mégabase), sa faible expression de PD-L1 et son modèle de dissémination métastatique presque exclusivement hépatique. Le traitement de la tumeur primitive oculaire a peu changé ces dernières décennies et est le plus souvent une brachythérapie. Malgré ce dernier, plus d'un tiers des patients vont récidiver au niveau systémique. La survie médiane des patients métastatiques suivant les séries historiques est de 1 an ou moins (1). L'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire (ICI) améliore le pronostic des patients métastatiques qui ont une survie globale médiane d'un peu plus de 12 mois (2). Aucune étude randomisée n'a démontré le bénéfice des ICI. Une nouvelle forme d'immunothérapie a révolutionné le pronostic des patients métastatiques HLA-A2. Le tebentafusp est une molécule bispécifique transformant les lymphocytes du patient en lymphocytes anti-mélanome. Ce médicament a démontré, dans le cadre d'une étude randomisée, qu'il améliore la survie des patients métastatiques (3,4).

La tumeur primitive

L'uvée est la couche vasculaire de l'oeil, riche en mélanocytes. Elle comprend l'iris à l'avant, le corps ciliaire dans sa portion intermédiaire, et la choroïde dans sa portion postérieure, située entre la sclère et la rétine. Le mélanome uvéal peut se développer dans n'importe quelle de ces trois localisations avec la fréquence qui diminue de l'arrière de l'oeil vers l'avant. Le diagnostic est posé par un ophtalmologue spécialisé en oncologie oculaire chez un patient référé pour une lésion suspecte. Cette lésion est découverte fortuitement dans un tiers des cas ou suite à des symptômes visuels tels baisse de vision, phosphènes, myodesopsies ou encore métamorphopsies). Le traitement consiste essentiellement en irradiation de la lésion, soit par radiothérapie de contact - brachythérapie, soit par source externe (protons ou gamma knife).

Une biopsie tumorale est rarement nécessaire pour confirmer le diagnostic, mais peut néanmoins être proposée au patient afin d'étudier le risque de métastases sur base du profil tumoral génétique. Par exemple, sur base du profilage de l'expression génétique, deux classes de tumeurs ont pu être identifiées : classe 1 (bas risque) et 2 (haut risque de métastases). Malgré l'efficacité locale d'environ 95%, ce traitement ne prend pas en charge les micrométastases, éventuellement déjà présentes lors du diagnostic.

Le pronostic visuel de l'oeil dépendra d'abord de la localisation de la tumeur. Le traitement de la tumeur proche

ou infiltrant les structures nobles, telle macula ou nerf optique, amènera inévitablement des séquelles visuelles. Le pronostic visuel dépend aussi des dimensions de la tumeur. Plus la tumeur est grande, plus la dose de rayons utilisée pour la détruire sera importante et donc nocive pour les structures saines de l'oeil.

Pour les tumeurs trop volumineuses, une énucléation est pratiquée en première intention. On y a recours également en seconde intention s'il y a une récurrence intra-oculaire post irradiation ou s'il y a des complications oculaires post-radiques incontrôlables. Indépendamment du choix du traitement local, le patient présente un risque de récurrence extra-oculaire et doit bénéficier d'un bilan iconographique du foie et des poumons à la recherche des métastases de manière semestrielle pendant au moins les 5 premières années.

La maladie métastatique

Si le risque de récurrence locale est faible après un traitement conservateur de la tumeur primitive, 30 à 50% des patients vont pourtant récidiver à distance. Etant donné que l'uvée ne possède pas de drainage lymphatique, les métastases sont hématogènes. Les facteurs de risque clinique de développer des métastases ont été identifiés : un âge avancé lors du diagnostic initial, une taille importante de la tumeur oculaire, l'atteinte du corps ciliaire et une extension extrasclérale. Il existe aussi des facteurs de risque propres à la tumeur comme son type cellulaire épithéloïde, une perte du chromosome 3 ou une amplification du chromosome 8. Nonante pour cent des patients récidivants auront des lésions hépatiques et pour la grande majorité d'entre eux elles seront exclusivement hépatiques. Il est exceptionnel d'avoir des maladies oligométastatiques. La présence de métastases exclusivement hépatiques est un facteur de mauvais pronostic tandis qu'un bon état général et un taux sérique normal de LDH sont des facteurs de bon pronostic. On estime que moins de 8% des patients sont encore en vie après deux ans.

Les oncologues disposent de trois grandes classes de traitements systémiques contre les cancers : la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie. La chimiothérapie avec des agents alkylants tels que la dacarbazine ou le temozolomide est peu efficace. Moins de 5% des patients répondent et elle ne permet pas d'augmenter la survie de ceux-ci (5). Pour les patients avec exclusivement des lésions hépatiques, la fotemustine qui a un premier passage hépatique élevé a été utilisée comme chimiothérapie intra-artérielle (6). Le melphalan a lui été utilisé dans les perfusions hépatiques isolées (7). Ces deux traitements n'ont pas démontré d'avantage statistiquement significatif par rapport à la chimiothérapie intraveineuse.

Plus de 90% des mélanomes uvéaux ont des mutations dans les gènes codant pour deux phosphatases, GNA11 et GNAQ. Ces protéines mutées vont indirectement activer une des voies majeures de transduction du signal, la voie des MAPKinasés (RAS-RAF-MEK-ERK). Dès lors, il était logique de tester des inhibiteurs de cette voie tels que le selumetinib (inhibiteur MEK). Une étude randomisée de phase II n'a pas pu démontrer que cette médication était supérieure à la dacarbazine (8). Un driver majeur de la transformation oncogénique du mélanome uvéal est l'inactivation de BAP1. Cette protéine est l'unité catalytique du complexe de la déubiquitine PR-DUB qui va déubiquitiner l'histone H2A permettant ainsi l'expression de certains gènes. Il a été montré *in vitro* que les inhibiteurs des histones déacetylases (HDAC) jouent un rôle important pour le maintien de la fonction de BAP1 et permettent de transformer des mélanomes uvéaux de classe 2 en classe 1, leur conférant ainsi un phénotype moins agressif (9). Des études de phase I sont en cours pour étudier l'efficacité du panobinostat, un inhibiteur pan-HDAC seul ou en combinaison avec des inhibiteurs MEK.

Actuellement, seule l'immunothérapie a permis d'améliorer le pronostic des patients atteints d'un mélanome uvéal métastatique. Les Inhibiteurs des points de Contrôle du système Immunitaire (ICI) ont révolutionné le pronostic de nombreux patients métastatiques atteints de mélanome cutané ou d'autres cancers. Les anticorps bloquant l'axe PD-1/PD-L1 (pembrolizumab ou nivolumab) permettent d'obtenir une réponse chez plus de 40% des patients atteints d'un mélanome cutané métastatique et une survie globale médiane de 36 mois. Malheureusement, l'amplitude du bénéfice est moindre dans le mélanome uvéal métastatique où moins de 5% des patients présentent des réponses et la survie médiane est légèrement supérieure à 12 mois. Les anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) sont encore moins efficaces, pas de réponse et une survie médiane de 8 mois (10). Dans une étude prospective de phase II, la combinaison de nivolumab et d'ipilimumab permet d'induire une réponse chez 11% des patients et une survie médiane légèrement supérieure à 1 an (11). Bien que l'on ne puisse pas comparer des études entre elles, il semble que la combinaison nivolumab et ipilimumab ne soit pas supérieure en termes de survie globale médiane par rapport à celle observée avec la monothérapie anti-PD-1. Dans une sous-analyse non encore publiée d'une méta-analyse des différentes séries rétrospectives de patients traités par ICI, il semble que les lésions pulmonaires répondent mieux à la double immunothérapie. Nous réservons donc la combinaison qui est plus toxique pour les mélanomes agressifs où une réponse rapide est attendue ainsi que pour les patients avec des métastases pulmonaires.

Le tebentafusp est une nouvelle molécule bispécifique combinant un récepteur T et un anticorps monoclonal. Il reconnaît l'antigène gp100.A2 et le CD3. Le CD3 est un complexe étroitement associé au récepteur T du lymphocyte (TCR) qui va transduire l'activation du TCR à ses partenaires d'aval. Le TCR présent dans le tebentafusp va reconnaître spécifiquement un fragment de la protéine gp100 présenté sur la molécule HLA-A*0201 (Figure 1). La protéine gp100 est impliquée dans la production de la mélanine et est présente dans tous les mélanomes, mais également dans les mélanocytes. Le tebentafusp permet donc de transformer tous les lymphocytes d'un individu en lymphocytes anti mélanome/mélanocyte. Ce médicament est approuvé et remboursé en Belgique depuis le premier novembre 2023 sur base d'une étude randomisée de phase II, l'étude IMCgp100-202, comparant le tebentafusp au traitement de référence (la majorité des patients ont reçu du pembrolizumab). Le tebentafusp ou Kimmtrak® permet d'augmenter de manière significative la survie médiane des patients métastatiques de 16,9 mois dans le bras contrôle à 21,6 mois dans le bras tebentafusp (Figure 2). Cependant, le recul est encore faible pour identifier un sous-groupe de patients qui pourrait bénéficier à long terme du tebentafusp. Le taux de réponse est faible et la survie sans progression est augmentée de manière marginale (deux semaines). Une analyse de biomarqueurs a montré que la disparition de l'ADN tumoral circulant est un gage de bénéfice à long terme. Ce biomarqueur doit être validé dans des études prospectives et n'est malheureusement pas disponible en pratique clinique.

Le tebentafusp est administré de manière hebdomadaire par voie intraveineuse. Lors des premières administrations, il y a un risque de Syndrome de Relarguage des Cytokines (CRS) avec baisse de tension artérielle, nécessitant parfois des manœuvres de soutien hémodynamique avec une prise en charge aux soins intensifs. Dès lors, la première dose est faible (20 µg) et administrée en hospitalisation. L'autre réaction immédiate est un érythème cutané diffus et prurigineux qui est lié à l'afflux massif de lymphocytes transformés au niveau de l'épiderme où siègent les mélanocytes. La dose est progressivement majorée à 30 µg lors de la deuxième injection et 68 µg lors de la troisième injection, avec diminution – dès cette dernière – des effets collatéraux. Les injections suivantes peuvent ainsi être réalisées en ambulatoire. Les seuls effets secondaires observés sur le moyen terme sont une fatigue et une dépigmentation progressive. Globalement, les patients traités ont une excellente qualité de vie.

Une analyse statistique comparant 240 patients traités par tebentafusp, 95 patients traités par pembrolizumab et 45 patients traités par nivolumab et ipilimumab a été réalisée (12). Cette analyse utilise la méthodologie IPTW

(propensity score-based inverse probability of treatment weighting) qui permet de balancer les différences de deux groupes en respectant des covariables de base mimant ainsi une randomisation. Cela nécessite d'avoir les données de patients afin de tenir compte de l'âge, du sexe, du niveau basal de LDH et de phosphatase alcaline, de la localisation de la maladie, de l'état général du patient et du délai entre le diagnostic de la tumeur primaire et de la métastase. La comparaison du tebentafusp avec la combinaison nivolumab et ipilimumab montre que les patients ont respectivement une survie à 1 an de 73% versus de 50%, ce qui est statistiquement significatif : HR=0,52 (0,35-0,78). Par contre il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et la combinaison nivolumab et ipilimumab avec une survie médiane de 16,9 mois versus de 14,2 mois respectivement, HR=0,72 (0,5-1,06).

Conclusion

Le mélanome uvéal est un cancer rare. Le diagnostic précoce et la prise en charge rapide dans des centres hautement spécialisés sont un gage de meilleur pronostic pour le patient. Le type de traitement de la tumeur primitive, énucléation ou brachythérapie, n'influence pas le risque de récurrence extra-oculaire qui est élevé. Il est ainsi indispensable de réaliser un suivi hépato-pulmonaire régulier afin de détecter le plus précocement les rares formes de maladies oligométastatiques. Ces dernières vont bénéficier d'une sanction chirurgicale ou d'une radiothérapie ciblée qui va améliorer significativement leur pronostic de vie. La survie médiane d'un patient récidivant sans traitement est inférieure à un an. Si la maladie métastatique est diffuse, le scénario le plus fréquent, il faut faire un typage

HLA. Pour les patients qui sont HLA-A2, ils doivent recevoir en première intention du tebentafusp. Les autres patients recevront une immunothérapie avec des anticorps anti-PD-1. La combinaison nivolumab et ipilimumab ne sera administrée que chez les patients pour lesquels une réponse rapide est souhaitée et qui peuvent tolérer la toxicité éventuelle ou ceux présentant des métastases pulmonaires.

Take Home Messages

1. Le mélanome uvéal est un cancer rare qui doit être pris en charge dans des centres spécialisés reconnus tels que l'Institut Roi Albert II, CUSL, UCLouvain.
2. Le mélanome uvéal est différent du mélanome cutané au niveau génétique, clinique, pronostic et de son traitement.
3. Entre un tiers et la moitié des patients vont récidiver, pour la grande majorité au niveau hépatique, malgré un traitement optimal de leur tumeur primitive oculaire, suite à la dissémination tumorale préalable.
4. Les rares maladies oligométastatiques doivent bénéficier d'un traitement ciblé tel que la chirurgie, la radiothérapie ou la thermoablation.
5. L'immunothérapie par anticorps anti-PD1 est le traitement de la maladie métastatique. Cependant les patients qui sont HLA-A2 doivent recevoir un nouveau traitement, le tebentafusp, qui est plus efficace et moins toxique.
6. Afin d'améliorer le pronostic de ces patients, il faut encore réaliser de nombreuses recherches fondamentales et cliniques, notamment sur le traitement adjuvant des micrométastases.

RÉFÉRENCE

1. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E *et al.* Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1370-1380
2. Wessely A, Steeb T, Erdmann M, Heinzerling L, Vera J, Schlaak M, *et al.* The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 29;21(3):879.
3. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, *et al.* Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
4. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain JF, Schlaak M, Butler MO, *et al.* Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14;389(24):2256-2266.
5. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res.* 2019 Dec;29(6):561-568.
6. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, *et al.* Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):742-746.
7. Huibers A, DePalo DK, Perez MC, Zager JS, Olofsson Bagge R. Isolated hyperthermic perfusions for cutaneous melanoma in-transit metastasis of the limb and uveal melanoma metastasis to the liver. *Clin Exp Metastasis.* 2023 Oct 16.
8. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, Chapman PB, Frank S, Joshua AM, *et al.* Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Mul-

- ticenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*. 2018 Apr 20;36(12):1232-1239.
9. Faião-Flores F, Smalley KS. Histone deacetylase inhibitors: a promising partner for MEK inhibitors in uveal melanoma? *Melanoma Manag*. 2019 Dec 16;6(4):MMT29.
 10. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, *et al*. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2911-5.
 11. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, *et al*. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):586-598.
 12. Piulats JM, Watkins C, Costa-García M, Del Carpio L, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, *et al*. Overall survival from tebentafusp versus nivolumab plus ipilimumab in first-line metastatic uveal melanoma: a propensity score-weighted analysis. *Ann Oncol*. 2023 Dec 2:S0923-7534(23)05100-1.

INNOVATIONS 2023 EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

D'une part, l'année 2023 a été marquée par de nouveaux remboursements de dispositifs ORL implantables de la part de l'INAMI, ce qui améliore l'accès à des soins spécifiques pour nos patients. Pour les enfants présentant une surdité unilatérale, un implant cochléaire est maintenant remboursé, grâce aux études ayant montré l'amélioration de plusieurs aspects de l'audition et des apprentissages suite à l'implantation cochléaire. Pour les patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil ne répondant pas à la CPAP, le stimulateur du nerf hypoglosse, après avoir été utilisé depuis de nombreuses années dans le cadre d'études cliniques, est maintenant remboursé sous certaines conditions. D'autre part, un processus automatisé est apparu pour la réalisation des tests allergiques cutanés, améliorant la fiabilité et la reproductibilité de nos examens. Ces différents dispositifs améliorent la prise en charge des patients, du diagnostic au traitement.

Anaïs Grégoire, Philippe Rombaux, Monique Decat, Caroline Huart, Daniele De Siati, Caroline De Toeuf, Sandra Schmitz, Sara Castelein, Valérie Hox

MOTS-CLÉS ► Surdité unilatérale, implant cochléaire, prick tests cutanés, nerf hypoglosse, syndrome d'apnées du sommeil

Innovations in 2023 In Otorhinolaryngology

The year 2023 saw new reimbursements from RIZIV-INAMI for implantable ear-nose-throat (ENT) devices, thereby improving our patients' access to specific care. For children with unilateral deafness, a cochlear implant is now being reimbursed, on account of conducted studies demonstrating an improvement in several aspects of hearing and learning, following cochlear implantation. For patients with sleep apnea syndrome not responding to CPAP, the hypoglossal nerve stimulator is now being reimbursed under certain conditions, after many years of procedural usage within clinical studies. In addition, an automated process has been introduced for skin allergy testing, improving both the reliability and reproducibility of our examinations. All these elements are certainly instrumental in improving patient care from diagnosis to treatment.

KEYWORDS

Unilateral deafness, cochlear implant, skin prick tests, hypoglossal nerve, sleep apnea syndrome

SOMMAIRE

L'automatisation des prick-tests cutanés pour plus de standardisation et de fiabilité

Valérie Hox, Philippe Rombaux, Caroline Huart, Caroline De Toeuf, Sandra Schmitz

Remboursement de la stimulation du nerf grand hypoglosse pour les patients avec un syndrome d'apnées du sommeil ne répondant pas à la CPAP

Philippe Rombaux, Valérie Hox, Caroline De Toeuf, Caroline Huart

Nouveauté : remboursement de l'implant cochléaire en cas de surdité unilatérale de l'enfant

Anaïs Grégoire, Monique Decat, Daniele De Siati, Sara Castelein

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'oto-rhinolaryngologie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dre Anaïs Grégoire
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'oto-rhinolaryngologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

L'AUTOMATISATION DES PRICK-TESTS CUTANÉS POUR PLUS DE STANDARDISATION ET DE FIABILITÉ

Valérie Hox, Philippe Rombaix, Caroline Huart, Caroline De Toeuf, Sandra Schmitz

Les maladies allergiques touchent un tiers de notre population et sont associées à un impact souvent sous-estimé sur la santé physique et mentale de ces patients. Parmi ce grand groupe, la rhinite allergique est l'affection la plus courante et est causée par les voies médiales par les IgE contre les allergènes inhalés (1). Environ 30 à 40% de la population occidentale souffre de rhinite allergique, sa prévalence ayant tendance à augmenter au cours des dernières décennies (2).

Le prick-test cutané (SPT) et le dosage des IgE spécifiques sériques sont les pierres angulaires du diagnostic de la rhinite allergique aux allergènes inhalés. Le SPT est connu pour être plus sensible que les IgE spécifiques du sérum (3) mais également pour être associé à un certain degré de variabilité qui peut être attribué à la compétence du testeur, au dispositif de test ou aux extraits à tester (4,5). Pour résoudre ce problème et augmenter la fiabilité et la standardisation du SPT, le dispositif médical Skin

Prick Automated Test (S.P.A.T.) a été développé (6). Il a été démontré que la variabilité lors de piqûres répétées avec les mêmes extraits tests chez la même personne est significativement plus faible avec S.P.A.T. par rapport à la méthode conventionnelle de SPT (7). S.P.A.T. effectue simultanément 12 ponctions sur l'avant-bras du patient avec une force de ponction standardisée. Après 15 minutes, l'appareil S.P.A.T. a pris 35 photos sous différents angles d'éclairage, ce qui a ensuite permis de mesurer et de numériser les réactions cutanées sur une visionneuse Web. De cette façon, le S.P.A.T. contribue à un SPT plus reproductible, grâce à l'automatisation de l'ensemble du processus de test d'allergie. Une étude clinique est actuellement en cours au service d'ORL des Cliniques Universitaires Saint-Luc pour tester l'application de l'intelligence artificielle (IA) à la lecture des résultats du S.P.A.T. Si cela se confirme, à partir de mars 2024, les diagnostics S.P.A.T. assistés par l'IA seront appliqués en pratique courante à notre service ORL.



REFERENCES

1. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, e.a. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primer*. 3 december 2020;6(1):95.
2. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, e.a. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*. juni 2017;72(6):849-56.
3. Gureczny T, Heindl B, Klug L, Wantke F, Hemmer W, Wöhrl S. Allergy screening with extract-based skin prick tests demonstrates higher sensitivity over in vitro molecular allergy testing. *Clin Transl Allergy*. februari 2023;13(2):e12220.
4. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, e.a. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. maart 2008;100(3 Suppl 3):S1-148.
5. Werther RL, Choo S, Lee KJ, Poole D, Allen KJ, Tang MLK. Variability in skin prick test results performed by multiple operators depends on the device used. *World Allergy Organ J*. december 2012;5(12):200-4.
6. Seys SF, Gorris S, Uyttebroek S, Backaert W, Jorissen M, Schrijvers R, Daems R, Loeckx D, Van Gerven L, Hellings PW. Evaluation of skin prick location on the forearm using a novel skin prick automated test device. *Front Allergy*. 2023 Nov 1;4:1289031. doi: 10.3389/falgy.2023.1289031. eCollection 2023.
7. Gorris S, Uyttebroek S, Backaert W, Jorissen M, Schrijvers R, Thompson MJ, e.a. Reduced intra-subject variability of an automated skin prick test device compared to a manual test. *Allergy*. mei 2023;78(5):1366-8.

REMBOURSEMENT DE LA STIMULATION DU NERF GRAND HYPOGLOSSE POUR LES PATIENTS AVEC UN SYNDROME D'APNÉES DU SOMMEIL NE RÉPONDANT PAS À LA CPAP

Philippe Rombaux, Valérie Hox, Caroline De Toeuf, Caroline Huart

La stimulation du nerf grand hypoglosse est un traitement de deuxième ligne chez le patient qui présente un syndrome d'apnées-hypopnées, de forme obstructive, liées au sommeil et chez qui le traitement par CPAP n'est pas toléré ou démontre une compliance faible. Dans ce cas, on peut proposer au patient une neurostimulation du nerf grand hypoglosse. Ce traitement a pour but de tonifier les muscles de la langue et d'éviter une fermeture sur les voies aériennes supérieures qui serait à la base d'une apnée. Le traitement de la stimulation du nerf grand hypoglosse, nerf moteur des muscles extrinsèques et intrinsèques de la langue, est un traitement qui est effectué depuis 2009 dans le service d'oto-rhino-laryngologie des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Le grand changement pour l'année 2023 est le fait que ce traitement est maintenant remboursé par l'INAMI. En effet, auparavant, nous proposions ce type de traitement lors d'études et le financement était assuré par les firmes de matériel médical (ImThera). Depuis l'année dernière, l'implant en lui-même ainsi que la mise en place chirurgicale de cet implant et le suivi post-opératoire sont remboursés par l'INAMI. La procédure administrative demande la rédaction d'un dossier médical avec la polysomnographie démontrant le syndrome d'apnées, avec des éléments qui prouvent que le patient n'est pas compliant et/ou pas

tolérant à la CPAP nasale, un indice de masse corporelle inférieur à 32 et également un enregistrement vidéo d'une endoscopie de sommeil induit. Lors de cet enregistrement, l'examineur évalue la fermeture de la filière respiratoire supérieure à différents endroits et un facteur d'exclusion est une fermeture concentrique à 100% lors du sommeil induit, au niveau du segment vélopharyngé. Ceci est un facteur d'exclusion pour proposer la neurostimulation du nerf grand hypoglosse au patient et cette décision de l'INAMI se base sur les études qui ont été réalisées auparavant, qui démontraient que les patients avec ce type de collapsus concentrique complet répondaient moins bien à la neurostimulation.

La technologie actuelle est nommée « INSPIRE » et correspond donc à une neurostimulation des branches nerveuses terminales du nerf grand hypoglosse, dans la loge sous-mandibulaire. L'électrode est placée autour de la branche nerveuse et est reliée par un câble qui se situe sous la peau, à une batterie et aux composants électroniques qui sont rassemblés dans un boîtier qui se situe sous la peau, en région thoracique. La mise en place de l'implant, qui comporte donc l'électrode, le câble et le boîtier, est pratiquée sous anesthésie générale et dure environ une heure. Par la suite, certains paramètres de stimulation sont décidés en fonction de la polysomnographie et le patient passe

alors des nuits sous neurostimulation, avec un effet positif sur le syndrome d'apnées-hypopnées dans 85% des cas.

Aux côtés des autres traitements du syndrome d'apnées-hypopnées liées au sommeil, tels que les chirurgies conventionnelles, l'orthèse mandibulaire, la CPAP nasale,

la thérapie positionnelle, la neurostimulation du nerf grand hypoglosse s'inscrit donc dans l'arsenal thérapeutique que les équipes multidisciplinaires du Centre du Sommeil des Cliniques universitaires Saint-Luc peuvent proposer au patient.

NOUVEAUTÉ : REMBOURSEMENT DE L'IMPLANT COCHLÉAIRE EN CAS DE SURDITÉ UNILATÉRALE DE L'ENFANT

Anaïs Grégoire, Monique Decat, Daniele De Siati, Sara Castelein

L'implantation cochléaire est le gold standard pour les surdités sévères à profondes depuis de nombreuses années. Pendant longtemps, la prise en charge financière de l'INAMI a été restreinte aux surdités bilatérales, avec le remboursement de deux implants jusque l'âge de 12 ans et d'un seul implant au-delà. Au cours des dernières années, différentes études, belges et internationales, ont été menées afin d'étudier les potentiels bénéfiques d'une implantation cochléaire en cas de surdité unilatérale. L'incidence des surdités unilatérales congénitales est de 1/1000 nouveau-nés, dont 46% présentent une anomalie du nerf cochléo-vestibulaire (1). Mais le plus souvent, la surdité unilatérale apparaît au cours de l'enfance, puisque 50/1000 adolescents en sont atteints (2). Les surdités unilatérales d'apparition tardive peuvent être d'origine congénitale, par exemple sur infection congénitale au CMV ou dilatation de l'aqueduc du vestibule, ou être acquises à la suite d'une méningite ou d'une fracture du rocher. À cause de la perte de l'audition binaurale, les sujets atteints de surdité unilatérale présentent un déficit de localisation des sons et des difficultés auditives dans le bruit, entraînant une fatigue auditive. De plus, les enfants présentant une surdité unilatérale ont plus de risque de développer un retard de langage et des apprentissages (3). Les études récentes montrent que la mise en place d'un implant cochléaire chez les enfants atteints de surdité unilatérale améliore

l'audition dans le calme et dans le bruit (2), la localisation des sons, les compétences grammaticales précoces ainsi que les compétences langagières plus complexes, telles que la narration et la mémoire verbale à court terme (3).

Suite à ces études, l'INAMI a modifié ses conditions de remboursement, avec application **dès le 1^{er} janvier 2024**. Les enfants présentant une surdité unilatérale pourront bénéficier d'un implant cochléaire remboursé par la sécurité sociale. Cependant, deux conditions importantes sont à remplir. Premièrement, en cas de surdité congénitale, il est nécessaire que le nerf cochléo-vestibulaire soit normal, ce qui se vérifie sur l'IRM pré-opératoire. Deuxièmement, l'implantation cochléaire doit avoir lieu relativement rapidement après l'installation de la surdité : avant l'âge de 4 ans dans le cas des surdités congénitales (pour rappel, les enfants peuvent être opérés dès l'âge de 7-8 mois), et dans les 7 ans qui suivent le diagnostic de surdité profonde dans le cas des surdités acquises. Cette fenêtre thérapeutique est importante pour éviter une réorganisation délétère des voies auditives du côté sourd, avec des résultats auditifs beaucoup moins probants (2,4). Par ailleurs, comme dans tous les cas d'implantation cochléaire, il est important de bien informer les parents de l'importance de l'entraînement auditif post-opératoire, entre autres grâce à la rééducation logopédique, du port régulier de l'implant, et de la nécessité d'un suivi auditif (1).

Conditions de remboursement d'un implant cochléaire de 0 à 18 ans :

- surdité **severe à profonde** (>70 dB) **bilatérale**
- surdité **profonde** (>90 dB) **unilatérale**
 - o congénitale : jusqu'à l'âge de 4 ans, sans malformation du nerf cochléo-vestibulaire
 - o acquise : endéans les 7 ans après le diagnostic de surdité profonde

Avantages de l'implantation cochléaire précoce en cas de surdité unilatérale de l'enfant :



RÉFÉRENCES

1. Park LR, Griffin AM, Sladen DP, Neumann S, Young N. American Cochlear Implant Alliance Task Force Guidelines for Clinical Assessment and Management of Adult Cochlear Implantation for Single-Sided Deafness. *Ear Hear.* 2022;43(2):255-267. doi:10.1097/AUD.0000000000001260
2. Benchetrit L, Ronner EA, Anne S, Cohen MS. Cochlear Implantation in Children with Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2021;147(1):58-69. doi:10.1001/jamaoto.2020.3852
3. Arras T, Boudewyns A, Dhooge I, et al. Early cochlear implantation supports narrative skills of children with prelingual single-sided deafness. *Sci Rep.* 2023;13(1):1-10. doi:10.1038/s41598-023-45151-x
4. Arndt S, Findeis L, Wesarg T, et al. Long-Term Outcome of Cochlear Implantation in Children With Congenital, Perilingual, and Postlingual Single-Sided Deafness. *Ear Hear.* 2023. doi:10.1097/AUD.0000000000001426

Découvrez le nouveau **Dexcom ONE+**

La gestion du diabète de façon intelligente, simple^{*1} et efficace^{†,2-4}



Afin que chacun puisse se concentrer sur son jeu

En savoir plus ?
Visitez dexcom.com ou scannez :



+ Petit capteur discret

Il peut être porté à différents endroits[§] du corps.

+ Suivi personnalisé

Contrôle automatique de la glycémie, en temps réel. Alertes personnalisables.

+ Application conviviale

Toutes les données, tant actuelles que précédentes, à portée de main.



^{*} Résultats obtenus avec l'étude Dexcom G7, qui partage les mêmes caractéristiques et la même facilité d'utilisation.

[†] Résultats obtenus avec une génération précédente de systèmes de MCG Dexcom et applicables à Dexcom ONE+ étant donné des ensembles de caractéristiques similaires et une meilleure performance et facilité d'utilisation.

[§] Dexcom ONE+ peut être porté sur le bras et l'abdomen, et les enfants de 2 à 6 ans peuvent également porter le capteur sur la partie supérieure des fesses.

¹ Données Dexcom dans le dossier, 2021 (Rapport sommatif HF dans Agile 5 juillet).

² Beck RW, et al. JAMA. 2017;317(4):371-378.

³ Beck RW et al. Ann Intern Med. 2017;167(6):365-374.

⁴ Lind M, et al. Diabetes Care. 2021;44(1):141-149.

INNOVATIONS 2023 EN PSYCHIATRIE ADULTE

Dans ce volet psychiatrique des innovations, nous allons présenter deux facettes importantes de ce qui se passe actuellement du côté de la psychiatrie adulte : d'abord la création de l'institut de psychiatrie intégré qui constitue un vrai plus pour la psychiatrie UCLouvain et qui associe les compétences développées par Sanatia, pôle psychiatrique de l'ASBL Valisana et le Service de Psychiatrie Adulte des cliniques Saint-Luc dont nous allons vous tracer les contours dans un premier article.

Par ailleurs, dans un second article nous décrivons les vertus du modèle d'hospitalisation scindée. Les soins psychiatriques ne reposent pas que sur les approches pharmacologiques ou psychothérapeutiques. Ce que nous proposons ici c'est que le cadre hospitalier proposé et plus particulièrement l'idée d'inviter les patients à rentrer chez eux pendant des séjours conçus comme plus courts, permette de déjouer les risques de chronicisation et de remettre le patient comme acteur de sa vie et de ses soins. Un tel modèle existe depuis 20 ans dans le cadre du trouble lié à l'usage d'alcool. Nous mettons en place un modèle qui s'en inspire pour les troubles de l'humeur dans le cadre de l'Institut de Psychiatrie Intégré qui voit le jour sur le site de Woluwé.

Nausica Germeau^{1,3}, Peter Stärkel¹, Catherine Bataille de Longprey^{2,3}, Carmen Mallard², Samia Karaki², Jacqueline Petit¹, Philippe de Timary^{1,3}, Avigaëlle Amory^{2,3}, Achille Bapolisi^{2,3}, Laurence Ayache⁴, Denis Chaidron⁴, Francesca Vellozi⁴, Jamal Ziane⁴, Francesca Melas⁴, Alain Luts³, Gerald Deschietere³

MOTS-CLÉS ► Cadre hospitalier psychiatrie, soins psychiatriques, projet clinique, modèle scindé

Adult Psychiatry Innovations in 2023

In this section on psychiatric innovations, we will be presenting two important aspects of what is currently happening in adult psychiatry: firstly, the creation of the Integrated Psychiatry Institute, a real plus for UCLouvain psychiatry, which combines the skills developed by Sanatia, the psychiatric hub of the ASBL Valisana, and the Adult Psychiatry Department of the Cliniques Saint-Luc, which we will outline in a first article.

In a second article, we will describe the virtues of the split-hospitalization model. Psychiatric care does not rely solely on pharmacological or psychotherapeutic approaches. Our proposal here aims to ensure that the suggested hospital setting, and more specifically the idea of inviting patients to return home during stays designed to be shorter, helps to counteract the risks of chronicity and allow patients to be back in charge of their own lives and care. Such a model has existed for 20 years in the field of alcohol use disorders. We are implementing a similar model for mood disorders as part of the Integrated Psychiatry Institute, being set up on the Woluwé site.

KEYWORDS

Split setting, psychiatric hospital framework, clinical project, psychiatric cares

SOMMAIRE

Un nouveau projet clinique pour l'institut de psychiatrie (partie adulte)
Philippe de Timary, Laurence Ayache, Denis Chaidron, Francesca Vellozi, Jamal Ziane, Francesca Melas, Nausica Germeau, Alain Luts, Avigaëlle Amory, Catherine Bataille de Longprey, Achille Bapolisi, Gerald Deschietere

L'hospitalisation scindée en psychiatrie : un modèle UCLouvain pour accompagner les patients vers le rétablissement, le Louvain Split Hospitalisation Model-(LSHM)

Nausica Germeau, Peter Stärkel, Catherine Bataille de Longprey, Achille Bapolisi, Carmen Mallard, Samia Karaki, Jacqueline Petit, Philippe de Timary, Avigaëlle Amory

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc

1. Unité intégrée d'Hépatologie
2. Unité troubles de l'Humeur
3. Service de Psychiatrie Adulte et Institut de Psychiatrie Intégré
4. Sanatia et Institut de Psychiatrie Intégré

CORRESPONDANCE

Pr Philippe de Timary
Cliniques universitaires Saint-Luc
Psychiatrie adulte
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

UN NOUVEAU PROJET CLINIQUE POUR L'INSTITUT DE PSYCHIATRIE (PARTIE ADULTE)

Philippe de Timary, Laurence Ayache, Denis Chaidron, Francesca Vellozi, Jamal Ziane, Francesca Melas, Nausica Germeau, Alain Luts, Avigaëlle Amory, Catherine Bataille de Longprey, Achille Bapolisi, Gerald Deschietere

État des lieux

Le service de Psychiatrie Adulte est sur le point d'opérer une grande mutation dans le contexte de la construction de l'Institut de Psychiatrie Intégré (IPI) sur le site de Woluwé, à quelques mètres seulement des cliniques Saint-Luc et ceci dans un partenariat avec les équipes de la clinique Sanatia, pôle psychiatrique du groupe Valisana, qui nous rejoint dans ce projet. D'un point de vue hospitalier, les deux institutions possèdent des lits de type aigu, 24 pour la psychiatrie Saint-Luc, et 70 pour la clinique Sanatia. Historiquement, en 2011, Sanatia (qui regroupe, outre les 70 lits de psychiatrie aigüe, la Maison de Soins Psychiatriques Sanatia et le centre de jour le Canevas) a été reprise par les cliniques Saint-Luc. La clinique Sanatia fait partie du groupe Valisana, ASBL qui regroupe aussi l'hôpital Valida,

qui propose des soins en gériatrie et en revalidation. Bien qu'appartenant à deux ASBL différentes, les deux services de Psychiatrie Adulte de Sanatia et de Saint-Luc construisent un projet de psychiatrie cohérent, rassemblant sur le même lieu les équipes qui ont au départ des cultures de travail différentes, au sein du bâtiment qui comprendra donc 94 lits. Le point de convergence du projet est celui d'un socle éthique commun (participation active à la réforme de la psychiatrie; promoteurs innovateurs avec d'autres partenaires des équipes mobiles, insertion dans le réseau, qualité de l'accueil et sensibilité importante pour les dimensions d'isolement social et de stigmatisation des populations de patients psychiatriques).



Un environnement de pensée et de recherche

Un ancrage psychodynamique à l'UCLouvain comme à Sanatia : l'UCL a été reconnue comme une université où la réflexion psychodynamique s'est épanouie de manière importante dans les années 1960 à 1980, représentant ce qui s'est appelé alors l'École de Louvain, avec des personnalités comme Jacques Schotte et Alphonse de Waelhens. Cet ancrage et ces réflexions se sont perpétués au moment du transfert du Service de psychiatrie de Leuven à Woluwé, sous la direction du Professeur Léon Cassiers et en particulier au sein du SSM Chapelle aux Champs, qui travaille en relation étroite avec le Service de Psychiatrie Adulte des cliniques Saint-Luc. Par la suite, une interrogation plus systémique de la clinique s'est également déployée, en parallèle avec la psychanalyse à Chapelle aux Champs et ces deux courants de pensée continuent à s'épanouir, en particulier à travers des certificats universitaires de formation à la psychothérapie, qui restent très actifs et viennent aussi soutenir la formation des assistants en médecine en parallèle avec d'autres courants, que sont les approches cognitivo-comportementale, humaniste, ainsi qu'un courant plus axé sur la phénoménologie existentielle. Par ailleurs, l'hôpital Sanatia entretient aussi une réflexion poussée sur le plan psychanalytique, en lien direct avec la clinique. Sanatia est également un lieu reconnu pour le déploiement d'une réflexion inspirée du modèle de la thérapie institutionnelle et attire de jeunes psychiatres en formation intéressés par les deux approches. La vision ouverte qui s'est développée permet l'épanouissement d'une réflexion sur les différentes pratiques, d'interrogations épistémologiques, d'approches éventuellement éclectiques, dans une bonne compréhension des bases épistémologiques de chaque courant de pensée et sans recherche d'une approche syncrétique, mais plutôt dans la persistance d'une dialectique.

Des rapports étroits ont également été établis avec l'Institut Santé et Société qui développe une réflexion sur le rôle des facteurs sociaux dans le bien-être et le rétablissement des patients psychiatriques et dont les outils et leurs applications cliniques possibles ont été testés tant à Sanatia qu'à Saint-Luc.

Des relations fructueuses se sont également développées avec l'Institut de Psychologie de l'UCLouvain, où une équipe très active de chercheurs en psychopathologie ou en psychologie de la santé qui viennent fréquemment tester leurs hypothèses de recherche auprès des patients des différentes institutions avec des possibilités de retour vers la clinique, en particulier dans le domaine de la cognition sociale et de la métacognition qui apparaissent de plus en plus comme des éléments pronostics déterminants en psychopathologie et peuvent facilement être reliés à des éléments cliniques, ouvrant des pistes thérapeutiques et préventives. D'autres thématiques,

comme l'étude de l'écart entre les sois ou du rôle de la conscience de soi, sont aussi très proches des préoccupations des cliniciens et peuvent servir de guide de réflexion aux patients pour prendre conscience de la nature et des raisons de la détresse qu'ils ressentent, ce qui augmente leur participation active aux soins.

L'Institut de Psychiatrie pourra aussi bénéficier du développement des projets de l'Institut de Neurosciences, localisé essentiellement sur le site de Woluwé, où se déploient des projets importants, en lien direct avec la clinique, utilisant des techniques d'imagerie cérébrale, le développement de projets ambitieux autour de l'utilisation des EEG et des Potentiels Evoqués dans une visée de déploiement clinique et d'apport aux équipes pour améliorer l'accompagnement des patients par l'orientation de choix thérapeutiques et le développement individualisé de programmes de rétablissement.

Finalement, une collaboration s'est aussi instaurée avec le Département de Sociologie de l'Université Saint-Louis à Bruxelles, avec le Professeur Nicolas Marquis, autour de l'analyse des parcours de soins des patients psychiatriques, particulièrement dans le contexte de leur accompagnement par l'équipe mobile de crise des Cliniques Saint Luc.

L'ensemble de ces recherches traduit une réflexion tant sur les dispositifs de soins que sur les pathologies en elle-même, et pourront se poursuivre autour d'autres dispositifs au sein de l'IPI. La Clinique Sanatia est connue au sein du réseau par son ouverture sur l'ambulatoire et les structures intermédiaires (asbl l'équipe, IHP Messidor, asbl Antonin Artaud, Wops de nuit, divers services de santé mentale etc.)

Un projet de psychiatrie humaine et universitaire

Le projet de psychiatrie que nous souhaitons développer à l'IPI est un projet de psychiatrie profondément humaine intégrant l'entièreté du trajet du patient, et appuyé dans sa recherche d'excellence et d'innovation sur le caractère universitaire; il sera au fur et à mesure des années, amené à proposer des soins dits d'activité tertiaire +, c'est-à-dire la gestion de situations très complexes, sur le plan psychiatrique ou combinant une dimension somatique et psychiatrique, des cas d'urgence critique, ou des situations nécessitant des équipements de pointe (imagerie, EEG, PE, polysomnographie, électro-convulsivothérapie). Pour répondre à ces besoins il est essentiel de développer un projet de psychiatrie spécialisée. Même si l'ambition à terme est de lui donner ce caractère universitaire, l'aspect technique qui semble y être associé n'exclut en aucun cas la dimension humaine et de travail sur le lien qui est une des forces des services qu'il va rassembler et qui rejoint d'ailleurs les projets de recherches. Ceci sera développé plus bas dans une section consacrée à cette dimension du lien social et de la socialisation.

Le développement d'une spécialisation des unités

Les unités hospitalières de Sanatia et de Saint-Luc étaient au départ des unités de psychiatrie générales, comme la plupart des services de psychiatrie à Bruxelles. La vocation universitaire amène au développement de projets de soins comprenant des activités tertiaires +, permettant la prise en charge de situations complexes. Ceci nous a orienté vers le développement d'unités spécialisées lors de la construction du projet clinique. La raison principale de la spécialisation est de développer au cours du temps une compréhension plus fine des pathologies, par une formation spécifique des équipes, la rencontre répétée de patients dont les spécificités et les différences apparaîtront de manière plus évidente au sein d'une population plus homogène que dans le cadre de la psychiatrie

générale. Ceci permettra avec le recul d'élaborer des soins plus adaptés et plus individualisés aux situations de chaque patient. Par ailleurs, cette spécialisation permet aussi une meilleure articulation avec des activités de recherche, propres à l'université, et qui rapidement viendront compléter la compréhension des pathologies des patients rencontrés et le développement de nouvelles cibles d'intervention, de nature interpersonnelle ou médicamenteuse. Les spécificités des unités sont décrites brièvement dans les tableaux ci-joint et seront détaillées dans l'article associé pour le modèle scindé d'accompagnement des troubles de l'humeur et de la personnalité et dans de futurs articles pour les deux autres unités.

Unité Trouble de l'Humeur (Dr Bataille de Longrey, Dr Amory)

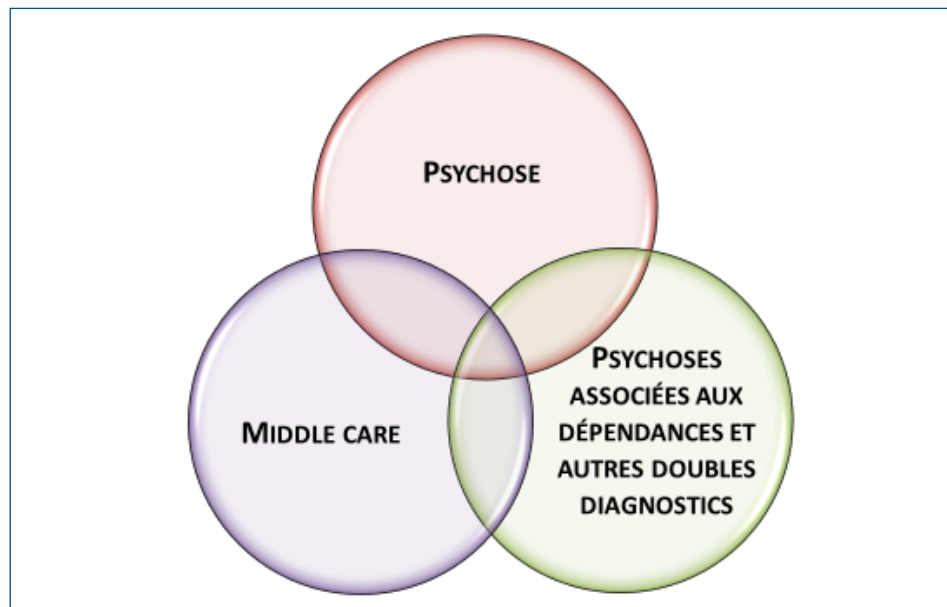
Prise en charge plus spécifique des patients présentant des troubles de l'humeur:

- La dépression unipolaire résistante
- Des troubles de régulation des émotions: type borderline ou dépendante
- Troubles bipolaires
- Troubles anxieux
- Troubles obsessionnels compulsifs
- Modèle d'hospitalisations scindées

Unité Accueil et Jeunes Adultes (Dr Ayache, Dr Chaidron)

Prise en charge plus spécifique des patients dont le diagnostic n'est pas clair (accueil) ou pour la période de transition

- Accueil de patients qui traversent une crise pour lesquels un bilan diagnostic doit être réalisé
- Prise en charge de patients dont le diagnostic est à élaborer
- Accueil spécifique de la question de la transition de l'adolescence à l'âge adulte (16-25 ans)
- Pathologies contemporaines liées au travail (fatigue chronique, burnout, somatisations)
- Alternatives à la mise en observation



Rétablissement

Le **rétablissement en santé mentale** (« recovery ») est une notion relativement récente qui est née du constat fait par des usagers et par des professionnels de santé et des chercheurs que la notion médicale classique de guérison ne parvenait pas à décrire correctement les processus en jeu chez des personnes ayant traversé un ou plusieurs épisodes psychiatriques et étant éventuellement touchés de manière chronique par la pathologie. Plutôt que la recherche d'une guérison, les patients recherchent plus, par un processus individuel ou collectif, une plus grande autonomisation et d'empowerment, alors qu'ils portent selon les nomenclatures en vigueur un diagnostic de trouble psychiatrique sévère.

En renonçant au modèle médical strict de guérison, le rétablissement propose de prendre en compte le point de vue de l'individu.

Patricia Deegan, une chercheuse américaine, atteinte elle-même de schizophrénie et qui a œuvré activement à l'amélioration de la compréhension des déterminants subjectifs du rétablissement s'exprime de la manière suivante :

« Le rétablissement, c'est une attitude, une façon d'aborder la journée et les difficultés qu'on y rencontre. Cela signifie que je sais que j'ai certaines limitations et qu'il y a des choses que je ne peux pas faire. Mais plutôt que de laisser ces limitations être une occasion de désespoir, une raison de laisser tomber, j'ai appris qu'en sachant ce que je ne peux pas faire, je m'ouvre aussi aux possibilités liées à toutes les choses que je peux faire ».

La participation active des usagers de soins est donc indispensable dans ce modèle particulier. Le modèle du rétablissement implique aussi dans sa conception que la personne souffrant d'un trouble psychique sévère doit faire face et améliorer non seulement l'expression des symptômes propres à la maladie, mais aussi s'accommoder des conséquences sociales négatives liées à la stigmatisation des troubles psychiques. Ce modèle s'appuie sur des données probantes, épidémiologiques et cliniques, issues des sciences humaines, sociales et biologiques, qui montrent que l'expression des symptômes psychiques joue finalement un rôle moins important que les facteurs environnementaux et sociaux dans la désinsertion socioprofessionnelle des personnes souffrant d'un trouble mental sévère.

Les institutions hospitalières qui accompagnent les patients lors de décompensation sévères de leur maladie mentale intègrent peu à peu ce modèle du rétablissement. Il s'agit d'un mouvement général initié au sein de différentes institutions psychiatriques et qui a par ailleurs été soutenu par des formations/échanges spécifiques orchestrés par la fondation Roi Baudouin. Tout l'enjeu consiste donc à créer une nouvelle philosophie de soins qui intègre cette dimension de rétablissement.

Une spécificité autour de la question du lien et de l'isolement social

La solitude peut être définie comme l'expérience subjective d'un isolement émotionnel et social. L'isolement social qui y est relié peut être décrit comme la réalité objective

d'une impossibilité à s'appuyer sur des liens sociaux. La crise COVID et le confinement qu'elle a entraîné ont donné lieu à une flambée des difficultés de santé mentale. Au-delà de cette crise, il est actuellement bien établi que l'isolement social et la solitude ont tendance à se développer de manière de plus en plus marquée dans de société, et de manière exacerbée pour les populations psychiatriques. L'isolement social et la solitude doivent être considérés comme des marqueurs importants de santé publique. Il est maintenant reconnu que leur impact sur la morbidité ou la mortalité est équivalent à celui du tabagisme et supérieur à celui de l'obésité. Leur évolution négative constitue un signal d'alarme d'une aggravation des problèmes de santé dans le futur, de la même manière que les évolutions péjoratives de l'alimentation survenue dans les années 1970 (alimentation industrielle, surperprocessée) auraient dû prédire l'épidémie d'obésité qui s'est développée dans les décennies qui ont suivi. S'il existe une spécialité médicale qui s'attaque directement à ces facteurs de risque psychosociaux, c'est certainement la psychiatrie où les effets de l'isolement social et de la solitude se marquent plus qu'ailleurs. Au point qu'une part importante de travail des services de psychiatrie consiste justement à déstigmatiser, à dés-isoler les patients dont la perte des liens sociaux vient se surajouter à la souffrance psychique liée à leur maladie mentale et constitue une sorte de « double peine », qui freine leur rétablissement, se surajoutant à la maladie mentale elle-même. Un travail spécifique sur la socialisation et l'identité sociale n'a probablement pas encore assez fait son chemin au sein de la psychiatrie, où pourtant il devrait être un levier majeur du travail autour des patients fragilisés que nous recevons et constituera **un des points de force de l'IPI**. Le degré d'appartenance ou de lien à différents groupes sociaux définit **l'identité sociale** d'un individu et participe de manière importante au développement de sa personnalité. Cette identité sociale va être profondément déstabilisée par le développement d'une maladie mentale ou par l'exposition à des situations traumatiques, venant entraver par ce biais le rôle essentiel que peut avoir le soutien social pour faire face à la maladie.

De réelles compétences pour faire face à l'isolement social aux Cliniques Sanatia et Saint-Luc

Par ailleurs, que ce soit au niveau de la clinique Sanatia ou du service de psychiatrie adulte des cliniques Saint-Luc, la question de la qualité de l'accueil des patients psychiatriques est tout à fait centrale. La clinique Sanatia a développé une approche dite de Haut-accueil, qui a pour fonction d'accueillir des patients dont la complexité pathologique rend l'admission difficile dans la plupart des institutions psychiatriques. En parallèle, aux cliniques Saint-Luc, au service des urgences psychiatriques, on développe un accueil 24h sur

24 des personnes en détresse psychologique, dans le but d'apaiser, parfois simplement par la qualité du contact et de l'écoute, les souffrances et la crise rencontrées par le patient. La question de la qualité de l'accueil, du temps spécifique dédié à la première rencontre du patient en détresse, du temps d'explication des caractéristiques du cadre hospitalier proposé est centrale aussi dans les autres unités des cliniques Saint-Luc, que sont l'unité 21 ou l'unité 74. Au niveau de la psychiatrie de liaison une part importante du travail consiste à entendre la nature des attentes des patients, vis-à-vis des « somaticiens » qui n'ont pas toujours conscience de l'angoisse générée par les situations d'hospitalisations et qui les amène à se sentir isolés et incompris dans ce qu'ils vivent. Cette question d'une écoute accueillante face à l'individu qui se sent seul a clairement fait l'objet d'un travail spécifique, à la fois du côté de Sanatia et des différentes unités fonctionnelles du Service de psychiatrie adulte des cliniques Saint-Luc. Une des ambitions du projet clinique, soutenu par le projet de recherche est de porter plus loin encore la compréhension de la manière dont le travail clinique autour de la question du lien social, des dimensions qui peuvent le rendre difficile, peut constituer un outil central dans le travail avec les populations psychiatriques que nous sommes amenés à rencontrer. Ces capacités d'accueil du patient, très développées à Sanatia et à Saint-Luc, seront des réels atouts pour l'accompagnement des patients dans la perspective du rétablissement, en collaboration étroite avec le réseau. Les modèles thérapeutiques développés sont basés sur une expertise clinique construite sur des années d'expérience et des participations à des formations permettant le développement d'outils thérapeutiques adaptés en particulier aux sujets psychotiques.

Dans cet esprit d'ouverture, passé la porte du service, tous les intervenants ont des rôles et des responsabilités différentes, mais ont tous pour objectif de prendre soin de l'autre. Cette expérience est mobilisatrice de la singularité et de la subjectivité de chacun. Cette approche tente d'appréhender la souffrance du patient dans ses divers modes d'expression et de proposer un traitement qui évite le morcellement des interventions thérapeutiques. Dans un service aigu, le patient arrive le plus souvent avec une production de symptômes dits positifs ou négatifs qui sont l'expression de son existence à un moment particulier de sa vie. L'accueil en milieu hospitalier soutient les soins, mais constitue aussi parfois, très rapidement après son admission, un lieu de socialisation pour le patient. Les lieux de liens pourraient être un relais post hospitalisation. La contention « Institutionnelle » a des effets thérapeutiques en soi.

Finalement, **la Médiation Interculturelle** est une des dimensions qu'apporte la clinique Sanatia qui la pratique pour l'instant en milieu turcophone et arabophone,

d'autres langues pourraient s'y ajouter. Elle intervient en ambulatoire et hospitalier. Ce point d'ouverture sur le multiculturalisme bruxellois est une opportunité de développer des interactions et des interventions systémiques auprès de familles et /ou de groupes culturels. Pour ces derniers, la question des troubles mentaux peut rencontrer des résistances avec des croyances et des superstitions portées par la famille ou le groupe. Il s'agit de déstigmatiser les soins pour ces populations. Ce travail nous tient à cœur car il produit un espace favorable au déploiement des soins et des effets déterminants pour bon nombre de nos patients souffrant de psychose aiguë comme chronique.

Une Éthique de travail comme socle thérapeutique

Les 2 qualités incontournables de ces équipes sont la créativité et la rigueur afin de garantir la liberté et la sécurité des pratiques et des patients. Le soin est un acte et le premier engagement médical est de ne pas nuire. Nous disposons pour ce faire, d'une communication transversale entre les soignants destinée à produire un plus de pensée.

Nous savons que les soignants subissent les effets des conduites et des troubles de ceux qu'ils soignent et les malades à leur tour subissent les pathologies de l'équipe soignante; il est donc fondamental de se donner les moyens de soigner ce lien*. Pour ce faire, les services se dotent de diverses réunions, cliniques, communautaires et institutionnelles ainsi que de supervisions extérieures. Elle a également une attention particulière à concevoir un accueil, une rencontre qui se veut sans jugement, sans condition particulière à part celle d'un échange empli de respect et adaptée aux profils rencontrés et à leur famille.

Les projets persistant au sein des cliniques Saint-Luc : Le Pôle de Psychiatrie Adulte

L'implantation d'une série d'activités de la psychiatrie au sein de l'IPI ne signifie pas pour autant que la psychiatrie se désintéresse des activités qu'elle assume depuis des années au sein des cliniques Saint-Luc, au contact direct avec les autres spécialités. Dans cette section, nous développons des activités qui se poursuivront au sein de la tour principale de Saint-Luc.

Une activité importante de psychiatrie en interaction constante avec les autres domaines de la médecine est **l'unité de crise psychiatrique** des cliniques Saint-Luc, qui accompagne depuis les années 80 les patients présentant un épisode de décompensation aiguë, dans le contexte d'une maladie psychiatrique ou dans le contexte d'une crise de vie ou familiale, justifiant une demande de soins psychiatriques en urgence. Le travail se fait dans une interaction directe avec les somaticiens urgentistes, dont

les locaux sont partagés. Cette unité fonctionne 24h/24, 7 jours sur 7, grâce à un pool de permanents et le soutien, la nuit, le week-end d'assistants de garde, sous la guidance d'un superviseur. Cette unité reçoit régulièrement des situations d'urgence critique et correspond de ce fait à des soins dits d'activité tertiaire+. Elle est aussi un lieu d'expertise reconnu pour les demandes de Mise en Observation. Elle a développé au cours des années une activité d'excellence dans ce domaine, qui lui vaut une réputation internationale et d'avoir servi de modèle précurseur à ce qui se développe dans d'autres institutions en Europe. Elle accueille actuellement plus de 6000 situations différentes par an.

Une des contraintes liées à cette unité est qu'elle reçoit un grand nombre de patients pour lesquels il y a une nécessité d'hospitalisation rapide, ce qui nécessite un vrai réseau d'aval. En ce qui concerne le réseau d'aval, du fait de l'organisation de l'IPI en unités spécialisées et de la recherche de soins spécialisés dans des programmes spécifiques, l'IPI ne peut pas être considéré comme seul lieu d'aval pour l'unité de crise, même s'il va rester un lieu privilégié. Nous devons donc poursuivre le travail avec le réseau pour permettre l'accueil d'une part importante des patients de l'unité de crise en dehors de l'IPI. Le risque sinon est de créer un effet d'appel où l'ouverture importante de l'unité de crise sur l'extérieur et la tradition de haut accueil des unités de soins aboutissent au fait que nous ne puissions pas mettre en place l'approche de soins spécialisés dits d'activité tertiaire +.

Unité mobile de crise

L'unité mobile de crise est une unité récente (2013) qui se charge de l'accompagnement ou de la rencontre de patients à domicile, à la demande de tiers. Elle répond à une évolution actuelle de la psychiatrie vers une approche « d'outreach » pour des patients qui se trouvent dans une situation de détresse ou de décompensation à domicile d'une pathologie psychiatrique et qui ont besoin, de manière aiguë d'un accompagnement. Sur base de la demande d'un tiers (un proche, un médecin généraliste...), un contact est pris pour essayer de mettre en place une rencontre, qui parfois pourra se dérouler dans les locaux de la clinique, mais aura lieu de préférence au domicile du patient ou dans un lieu tiers, pour créer un premier contact avec les patients et un dialogue en vue du développement d'un premier accompagnement de celui-ci sur le plan psychiatrique. Cette unité mobile de crise se déplace sur un territoire circonscrit de la région bruxelloise et pour une durée limitée (maximum 6 semaines). Les accompagnements à domicile de plus grande durée sont assurés par l'équipe TELA, dépendant de Titeca, et qui couvre le même territoire.

La première activité d'une psychiatrie au service à s'être développée au sein des cliniques au moment de sa création et en contact direct avec les autres domaines de la médecine est la **psychiatrie de liaison** qui se préoccupe directement des soins psychiatriques aux patients hospitalisés pour des problématiques somatiques. Elle est présente au sein des cliniques Saint-Luc depuis leur ouverture. Ses missions peuvent se résumer à trois types d'interventions : 1. l'accompagnement des collègues spécialistes lorsqu'ils doivent prendre en charge sur le plan somatique des patients souffrant d'une pathologie psychiatrique (exemple : patient schizophrène hospitalisé pour une mise au point de diabète; patients suivis sur un plan orthopédique suite à une tentative de suicide chez un patient présentant une dépression mélancolique...); 2. accompagnement au sein des cliniques de patient présentant au départ une problématique somatique, mais qui décompense sous forme de détresse lors de leur séjour hospitalier (exemple : patient hospitalisé pour des soins à un pied diabétique et qui décompense dans la perspective encore incertaine d'une amputation; patient hospitalisé aux soins intensifs et qui présente une forme de délirium suite à la perte des repères spacio-temporaux et aux médicaments qu'il reçoit; patient présentant un délirium tremens à l'étage avec agitation...); 3. missions d'expertises psychiatriques (accompagnement des donneurs vivants dans le contexte de greffes d'organe; évaluation préchirurgicale pour chirurgie de l'épilepsie dans le cadre de la convention pour l'épilepsie réfractaire; évaluation du diagnostic différentiel entre malaise épileptiforme et épilepsie avérée, en collaboration avec les neurologues; collaboration autour de demande d'euthanasie...). Une des caractéristiques du secteur de psychiatrie de liaison est son interaction permanente avec les services somatiques et implique qu'elle soit coordonnée par une psychiatre qui connaisse bien l'institution et les collègues somaticiens, pour répondre d'une manière adaptée aux besoins de l'institution.

L'unité « intégrée d'hépatologie », unité hospitalière qui accompagne des problématiques de dépendance à l'alcool, existe depuis 2003. Elle est née d'une collaboration entre le Service d'Hépatogastroentérologie et le Service de Psychiatrie Adulte. La dimension multifactorielle de l'affection a naturellement poussé les équipes à mettre en place un dispositif permettant d'assurer des soins tant psychiques que physiques chez le patient alcoolique. L'unité comporte dix lits et est située au sein d'une unité somatique. La dimension somatique, son caractère ouvert sur l'extérieur (il n'y a pas de période d'isolement complet ou d'enfermement), le fait qu'il soit organisé en deux périodes de sept jours d'hospitalisation séparés par une semaine de retour à domicile et que les contraintes liées à l'hospitalisation soient établies sous forme d'un contrat écrit et moral et non d'une porte fermée diminue le carac-

tère stigmatisant du dispositif, et traduit de la part de l'unité une dimension de confiance vis-à-vis des patients dans leur aptitude à faire face à leur addiction et constitue également une manière de les responsabiliser vis-à-vis de leurs habitudes de consommation.

Une des originalités importantes du programme est la semaine de retour à la maison. Le patient est alors confronté au maintien de l'abstinence dans son cadre de vie et son environnement. La réalité de ce modèle scindé est décrite dans l'article associé dans le présent numéro.

L'ensemble de ces activités seront regroupées sous la forme d'un Pôle de Psychiatrie Adulte, regroupant les activités de l'Unité de Crise et de l'Equipe Mobile, de la Psychiatrie de Liaison, de l'activité d'Alcoologie et qui sera amené à travailler de manière coordonnée, pour répondre de manière efficace aux besoins de l'hôpital. Nous souhaitons compléter ces éléments par des lits psychiatriques pouvant répondre aux besoins d'une part des lits d'Hospitalisation Provisoire lié aux urgences et d'autre part pour accompagner des patients présentant une problématique psychiatrique et somatiques, en coordination avec un interniste.

Projets en cours d'élaboration

Développement d'un projet qui intègre les dimensions adultes et pédopsychiatriques

Une des particularités de l'IPI est de réunir sous le même toit des unités de soins qui accueillent des enfants et des adultes. Il existe dans le développement des pathologies psychiatriques une continuité des facteurs qui donnent lieu à des pathologies pendant l'enfance et l'âge adulte, notamment les facteurs traumatiques dont les traces se marquent durablement. Il existe plusieurs lieux et motifs de collaboration entre les activités enfant et adultes :

- Les pathologies traumatiques
- Les syndromes neuro-développementaux
- L'accompagnement des enfants de patients psychiatrique
- L'accompagnement des parents d'enfants psychiatriques

Ces types de collaborations s'établiront progressivement avec le temps.

Développement d'un projet « d'exercice médecine »

Au-delà des interventions pharmacologiques et psychothérapeutiques, les difficultés de santé mentale peuvent aussi bénéficier d'abord plus liés au fonctionnement du corps et en particulier de l'exercice physique. *L'exercice médecine* consiste à utiliser l'activité physique comme outil thérapeutique à part entière dans de nombreux domaines

de la médecine, avec ses indications, ses recommandations en termes d'intensité et de caractéristiques, et ses contre-indications.

La littérature scientifique apporte actuellement des preuves suffisantes du bénéfice de l'*exercise therapy* dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs. D'autres pathologies psychiatriques semblent clairement en retirer un bénéfice également mais il existe actuellement peu d'études apportant des preuves formelles. Du côté de la clinique Sanatia, à l'initiative du Dr Dessart, une prise en charge par l'*exercise therapy* des patients présentant des troubles anxieux et dépressifs commence à être développée. Du côté de la Faculté de Médecine l'UCLouvain, Arnaud Philippot, kiné de formation vient de défendre sa thèse sur cette thématique. Ce projet prend corps progressivement avec pour but d'améliorer la santé, la santé mentale et le bien-être des patients psychiatriques et de diminuer la médication.

Développement d'un projet d'abord nutritionnel des pathologies psychiatriques

Nous travaillons depuis des années sur les difficultés nutritionnelles des patients alcooliques. Le Docteur Sophie Leclercq, jeune biologiste spécialisée en nutrition et qui fait sa thèse et ses travaux post-doctoraux sur le rôle du microbiote intestinal dans la problématique alcoolique vient d'obtenir un poste de Chercheuse Qualifiée du FNRS, avec pour ambition de travailler sur des prises en charges nutritionnelles des pathologies psychiatriques, qui constituent un autre axe important d'intervention à l'IPI.

Amélioration de la démarche de prescription en clinique

Finalement, dans la même veine que la recherche d'autres outils que les traitements pharmacologiques pour aider les patients psychiatriques, nous développons aussi avec le Professeur Vincent Haufroid une approche visant à rationaliser la médication en psychiatrie, en tenant compte en particulier du profil métabolique de patients, mesurés par une approche pharmacogénétique.

En conclusion

Ce premier écrit constitue une première description sommaire des principes qui régissent le développement de nos activités dans le contexte de la Psychiatrie Adulte à l'IPI. Les équipes de Saint Luc et de Sanatia se sont rencontrées à plusieurs reprises pour le développement de ce projet, ont réalisé des voyages d'études, dans des services de psychiatrie universitaire, en particulier à Lille et à Lausanne et Genève afin d'en retirer des éléments nécessaires à la création d'un esprit de travail commun et pour parvenir à comprendre ce qu'on peut attendre de la spécialisation. De nombreux détails ne sont pas développés dans le présent projet, mais nous pourrions y revenir dans de futurs écrits. Ce projet a pour objectif de s'appuyer sur les forces des deux entités que sont Sanatia et le Service de Psychiatrie Adulte des cliniques Saint Luc pour développer un esprit de travail commun, autour d'un projet de psychiatrie hospitalière. Les projets de développement des activités ambulatoires n'y sont qu'ébauchés dans cet écrit.

L'HOSPITALISATION SCINDÉE EN PSYCHIATRIE : UN MODÈLE UCLouvain POUR ACCOMPAGNER LES PATIENTS VERS LE RÉTABLISSEMENT, LE LOUVAIN SPLIT HOSPITALISATION MODEL-(LSHM)

Nausica Germeau, Peter Stärkel, Catherine Bataille de Longprey, Achille Bapolisi, Carmen Mallard, Samia Karaki, Jacqueline Petit, Philippe de Timary, Avigaëlle Amory

Les vertus de ce modèle d'hospitalisation scindée sont les suivantes :

- Diminuer le risque de chronicisation.
- Diminuer le risque d'isolement social.
- Minimiser le risque de prophétie autoréalisatrice liée à l'enfermement : vous n'êtes pas capable de vous débrouiller par vous-même et donc devez être protégé.
- Remettre le patient en position d'acteur de ses soins.
- Permettre l'établissement d'un lien plutôt que d'une dépendance affective.

Introduction

Le service de Psychiatrie Adulte est sur le point d'opérer une grande mutation dans le contexte de la construction de l'Institut de Psychiatrie Intégré (IPI) sur le site de Woluwé, à quelques mètres seulement des cliniques Saint-Luc (voir l'article associé dans ce numéro), et ceci dans un partenariat avec les équipes de la clinique Sanatia, pôle psychiatrique du groupe Valisana, qui nous rejoint dans ce projet. Dans le contexte de ce moment particulier de l'histoire du Service, nous avons mené un intense travail de réflexion sur la manière d'organiser les soins psychiatriques et sur la construction de nouveaux dispositifs de soins originaux. Le but du présent article est de décrire un de ces dispositifs, **l'hospitalisation scindée**, qui constitue une spécificité des soins que nous offrons. Ce dispositif a été développé au départ il y a une vingtaine d'années dans le contexte de l'accompagnement de patients souffrant de troubles liés à l'usage d'alcool à l'Unité Intégrée d'Hépatologie, inaugurée aux cliniques Saint-Luc en octobre 2023, et qui pour cette patientèle particulière a fait la preuve de son efficacité (1). Sur base de cette expérience positive, nous avons souhaité développer un autre dispositif d'hospitalisation scindée, adapté ici aux troubles de l'humeur. Pour rappel, suite à la construction de l'IPI qui propose une spécialisation des unités de psychiatrie adulte, l'unité d'hospitalisation des cliniques Saint-Luc (située actuellement à l'unité 21 des cliniques Saint-Luc, avant déménagement à l'IPI), devient une unité spécialisée en troubles de l'humeur (2).

Ce modèle « louvaniste » d'hospitalisations scindées pour la psychiatrie (Louvain Split Hospitalisation Model-LSHM), est un peu unique en son genre et mérite vraiment sa désignation de « louvaniste », car il a été initialement inventé dans le service de psychosomatique de Mont Godinne, CHU UCL Namur, dans les années 80.

Parmi les soins psychiatriques, quel place/rôle pour les hospitalisations ?

La plupart des troubles psychiatriques et des patients sont traités en ambulatoire et il existe un large éventail thérapeutique dans l'accompagnement de ces patients. Cette importance des soins ambulatoires a été clairement mise en évidence dans le contexte de la crise COVID et est mis sous tension avec l'augmentation des demandes, que l'offre de soins ne parvient plus tout à fait à couvrir. L'approche ambulatoire propose un éventail de soins qui comprend des approches pharmacologiques, psychothérapeutiques variées et des procédures interventionnelles telles que par exemple la stimulation magnétique transcrânienne, la stimulation électrique transcutanée, l'électroconvulsivothérapie. Ces approches ambulatoires ne

permettent pas de répondre de manière satisfaisante à toutes les situations de souffrance psychique ou à toutes les maladies psychiatriques. Par ailleurs, les patients psychiatriques sont bien souvent perdus face au déclenchement de la maladie mentale, qui les prend au dépourvu, et qui dans un bon nombre de cas progressivement leur donne l'impression qu'ils perdent pied dans leur propre vie. Une question centrale est donc de trouver des moyens pour les aider à reprendre pied, à redevenir **acteurs de leur propre existence**, malgré leurs souffrances psychiques.

À côté de l'ambulatoire, l'hospitalisation est par ailleurs aussi parfois utilisée pour accompagner les patients psychiatriques, souvent pour répondre à des situations d'urgence, lorsque la détresse des patients a tendance à les mettre en danger (idées suicidaires, menaces pour l'entourage ou pour la société, comportement menant à une rupture des liens sociaux). La fonction de l'hospitalisation dans ce contexte est de proposer aux patients un lieu de protection et d'apaisement, une fonction d'**asile**. Ce terme asile est donc ici décrit dans le sens noble du terme, où l'accueil de la personne en souffrance est central et non dans le sens péjoratif, comme quand il est utilisé pour décrire un « asile d'aliéné », où la dimension d'enfermement, d'écart par rapport à la société est placée au centre. Une question centrale de l'hospitalisation est justement de trouver une manière dont la fonction d'asile (accueil) ne mène pas à l'autre dimension de l'asile (enfermement, isolement social). Au sujet des effets de **l'isolement social prolongé**, la durée de l'hospitalisation en psychiatrie est reconnue comme un facteur négatif de l'évolution des patients, ce qui signifie que la question du cadre proposé pour les hospitalisations aurait de l'influence sur le pronostic de leur maladie (3). Cette observation est cependant intéressante, car elle souligne le fait que l'hospitalisation en elle-même pourrait avoir un effet iatrogène. Nous pouvons par ailleurs nous poser la question des raisons pour lesquelles cet isolement est problématique. Il n'existe actuellement pas de réponse évidente et claire. L'isolement complet par rapport au milieu social de départ pourrait impliquer la rupture de certains liens sociaux du patient, d'amitiés difficiles à reconstruire par la suite. Par ailleurs, cet isolement peut aussi induire la perte par certains patients du sentiment d'aptitude à se débrouiller par lui-même, qui, associé à la détresse de la maladie psychiatrique sous-jacente, mène finalement à un sentiment de dépendance affective au cadre hospitalier et aux soignants, à une forme de régression en venant renforcer des mécanismes d'évitement par rapport à la rencontre de l'environnement social, de l'extérieur. Finalement, le patient perd le sentiment d'aptitude à se débrouiller par soi-même. Or il a été bien établi dans le contexte des maladies psychiatriques et des souffrances psychiques qu'un des éléments centraux

du succès des soins reposait sur le développement par la personne d'un **sentiment d'auto-efficacité** (4). Toute la question repose donc sur la construction de dispositifs de soins hospitaliers qui aident les patients à retrouver ce sentiment d'auto-efficacité et donc, au-delà de la fonction d'asile décrite plus haut, il est aussi très important de pouvoir donner une autre fonction à l'hospitalisation, de façon à remettre le patient dans une **position d'acteur**. Ceci vient rejoindre des préoccupations très actuelles de la psychiatrie moderne, qui établissent comme central l'empowerment (empowerment) des patients et proposent de réfléchir avec eux à la question du rétablissement, qui peut se résumer à soutenir chez le patient la recherche de conditions de vie agréables et bonnes, même si sa maladie mentale n'est pas complètement guérie, ce qui est souvent le cas pour les affections psychiatriques. Nous suggérons donc que **le cadre hospitalier, et particulièrement celui des hospitalisations scindées**, puisse, au-delà des approches pharmacologiques, psychothérapeutiques et d'intervention, servir de soutien à l'épanouissement et au rétablissement des patients et constitue un outil de soin supplémentaire. Ce nouveau cadre des soins tente d'inviter le patient à prendre une part plus active dans son processus de rétablissement.

Modèle de l'hospitalisation scindée pour l'accompagnement des patients présentant un trouble lié à l'usage d'alcool

L'unité intégrée d'hépatologie (UIH) pour le traitement des patients souffrant de troubles liés à l'utilisation de l'alcool (1) vient de fêter ses 20 ans d'existence et l'expérience clinique acquise confirme l'efficacité de ce modèle. Cette unité est le fruit d'un travail de collaboration entre les services de gastro-entérologie et de psychiatrie des cliniques Saint-Luc, avec un rôle spécifique de la psychiatrie de liaison à sa création. L'UIH présente un certain nombre de caractéristiques spécifiques qui la distinguent des soins plus conventionnels. Cette unité « hybride » qui combine la perspective somatique et psychiatrique, offre une nouvelle approche qui complète le cadre thérapeutique traditionnel de la médecine, où ces patients sont généralement hospitalisés soit en psychiatrie, soit en hépatologie. Au-delà du caractère hybride et pluridisciplinaire, les caractéristiques d'organisation de l'unité, à travers son cadre fixe et ses propriétés temporelles, soutiennent le processus d'élaboration psychique du patient.

Un des principes à l'origine de la création de cette unité était de favoriser l'accès aux soins du patient alcoolodépendant. Le modèle d'accompagnement proposé aux patients est celui d'une approche multidisciplinaire qui combine une prise en charge internistique et psychia-

trique. L'existence d'une porte d'entrée internistique et psychiatrique facilite l'accès aux soins des patients. Par ailleurs le fait qu'il ne soit pas localisé dans une unité psychiatrique réduit la stigmatisation associée à ce type de prise en charge. Une autre particularité également importante de cette unité est son caractère scindé. La première semaine constitue un moment privilégié pour les examens somatiques et ramène les patients à la réalité des effets de l'alcool sur leur corps. Cependant, cette première semaine est aussi l'occasion de contacts avec les psychologues et psychiatres de l'équipe et, pour une large proportion des patients, d'une première ouverture à un questionnement sur ce qui les a amenés à consommer de manière aussi excessive. C'est souvent l'occasion d'une ouverture auprès du thérapeute sur une histoire de vie traumatique, dont ils n'avaient souvent pas pu s'ouvrir plus tôt, continuant à consommer de manière un peu automatique sans vraiment savoir pour quelles raisons. Après cette première semaine, le patient rentre chez lui et teste ses capacités à rester abstiné dans son environnement naturel. Ce programme spécifique d'hospitalisation en deux temps soutiendrait par ce biais la question de l'autonomie du patient. En effet, la semaine de retour à domicile, appelée «deuxième semaine de séjour», fait partie intégrante du programme, bien qu'elle ne se déroule pas à l'hôpital. Elle est conçue comme faisant partie des soins et revêt un caractère thérapeutique. Cette semaine intermédiaire est l'occasion de tester les capacités du patient à poursuivre son projet d'abstinence et à se projeter dans son projet thérapeutique propre. Nous abordons très concrètement avec lui sa capacité à anticiper.

Il est fréquent que les patients se sentent très en confiance dans leur capacité à maintenir l'abstinence avant leur semaine de retour à domicile, et que cette confiance ne résiste pas à l'épreuve de la réalité. Il n'est donc pas en phase avec la réalité de sa fragilité par rapport à l'alcool. Dans d'autres cas, le patient se sent plus fragile qu'il ne l'est et, en lui permettant de rentrer chez lui, on témoigne d'une croyance de la part des soignants dans sa propre capacité à tenir par lui-même.

La question de la rechute est alors abordée lors de la troisième semaine, ce qui permet de travailler sur les facteurs qui sont impliqués dans cette reconsommation et sur la manière dont le patient peut s'en prémunir. Cette troisième semaine est aussi le moment où le gastroentérologue fait un retour sur les effets de l'alcool sur le corps, ce qui permet une meilleure prise de conscience sur les effets de la consommation sur le corps, là où certains patients avaient tendance à minimiser. La troisième semaine est aussi un temps au cours duquel le patient peut approfondir les entretiens à portée psychothérapeutique et élaborer avec le psychiatre ou le psychologue un plan

d'action pour la suite, qui passe le plus souvent par l'insaturation d'un suivi en aval.

De manière générale, ce séjour discontinu avec un retour à domicile programmé d'une semaine met les patients en mouvement et les incite à s'engager dans un processus d'élaboration psychothérapeutique en s'appuyant sur ce cadre spécifique. Ce cadre de travail, reste, après 20 ans de travail conjoint un outil tout à fait enthousiasmant pour le travail avec ces patients difficiles.

Un nouveau modèle d'hospitalisation scindée pour traiter les troubles de l'humeur

Comme signalé plus haut, nous sommes occupés à construire un nouveau cadre hospitalier pour accompagner les patients souffrant de troubles de l'humeur dans le contexte de l'IPI (2). Cette unité a pour vocation en plus de celle d'accueillir des patients présentant une détresse et un risque important pour eux même ou pour les autres, dans la fonction d'asile (accueil) désignée plus haut, d'admettre des patients souffrant de troubles de l'humeur résistants. Les causes de la résistance au traitement des troubles de l'humeur peuvent être de plusieurs ordres. Parmi les troubles de l'humeur, on compte les troubles bipolaires, où alternent les phases dépressives, caractérisées le plus souvent par une tristesse, une perte de plaisir, un ralentissement psychomoteur (...) et des phases maniaques ou hypomanes, caractérisées par un état d'exaltation plus ou moins important de l'humeur et d'une agitation psychomotrice. L'acceptation et l'équilibration des traitements de ces pathologies n'est pas toujours évident, ce qui peut justifier un recours à l'hospitalisation, en particulier dans les phases de crises dépressives ou maniaques. À côté des troubles bipolaires, il existe aussi des dépressions unipolaires, qui peuvent elles aussi résister au traitement. Les raisons de la résistance au traitement peuvent être multiples et comprennent, entre autres, l'existence de fragilités de personnalité avec une dimension d'attachement excessive, comme par exemple dans les troubles de la personnalité dépendante où les patients donnent le sentiment d'avoir des difficultés à se suffire à soi-même et ont besoin d'être rassurés et conseillés de manière excessive et se retrouvent *de facto* dépendants de personnes de leur entourage. Le trouble de la personnalité borderline présente aussi des composantes d'attachement peu stable, marqué ici par une instabilité permanente des relations interpersonnelles avec une sensibilité exacerbée au rejet et à l'abandon. Lorsque ces dimensions sont sous-jacentes au trouble de l'humeur, il est clair que le cadre hospitalier est souvent mis à l'épreuve, avec des demandes d'hospitalisations prolongées, du fait de la dépendance affective au cadre pour le trouble de la personnalité dépendante ou du fait de la sensibilité au rejet dans le trouble de la person-

nalité borderline. Ceci amène un risque important de chronicisation des patients et prend un caractère iatrogène en renforçant la dépendance affective. Le risque est réel en psychiatrie où la durée des séjours hospitaliers n'est pas clairement limitée dans le temps en Belgique. Ces risques justifient aussi une réflexion sur un cadre hospitalier qui ne favorise pas cette chronicisation. Dans cette problématique, les difficultés se posent souvent au moment où est prise la décision de la fin du séjour du patient qui va mettre celui-ci en difficulté, car elle sera souvent vécue par lui comme un rejet ou un abandon. L'hospitalisation scindée permet en partie de déjouer cette difficulté : la date d'interruption du séjour est programmée dès l'entrée du patient et cette sortie ne signifie par une interruption du lien puisqu'il est prévu que le patient soit réhospitalisé. Ceci permet de maintenir du lien tout en permettant la distance et vient alors déjouer la question de la dépendance affective. C'est un apprentissage pour le patient de cette idée qu'un lien puisse exister et être fiable malgré la distance. Ceci correspond finalement à l'idée qu'il y ait une précaution à prendre par rapport aux liens qui se créent lors de l'hospitalisation, liens dont la nature ne doit pas venir provoquer une illusion de perte de capacité, une forme de régression dans la dépendance. En proposant un modèle scindé, en lui proposant un retour à domicile, on témoigne par ailleurs d'une confiance dans les capacités du patient à tenir par lui-même. Au contraire, lorsque le cadre est très fermé et que les séjours hospitaliers se prolongent, on induit une forme de **prophétie autoréalisatrice** (self-fulfilling prophecy) (5), qui peut s'énoncer de la manière suivante : « vous devez être enfermé de manière prolongée », que le patient traduit par « vous n'êtes pas capable de vous débrouiller par vous-même », qu'il reprend à son propre compte « je ne suis pas capable de me débrouiller par moi-même », et finalement, « je dois rester enfermé et rester dans ce cadre rassurant ». Finalement, la proposition d'une durée de séjour limitée dans le temps, permet au patient d'anticiper ce qu'il va pouvoir mettre en place à son départ, et de développer à travers cette autonomie retrouvée un sentiment d'auto-efficacité.

En conclusion, cet article décrit une des originalités des dispositifs de soins que nous développons dans le contexte de la psychiatrie (et de l'hépatologie) des cliniques Saint-Luc, avec une vraie réflexion sur la manière dont le cadre hospitalier peut être une des approches par laquelle on peut soutenir les patients psychiatriques et déjouer les mécanismes à l'œuvre dans le développement de la chronicisation. Cette réflexion s'inscrit de manière claire dans le contexte de la recherche du rétablissement des patients, qui est un élément central de notre réflexion dans la construction de l'Institut de Psychiatrie Intégré (IPI, voir l'autre article dans ce même numéro).

RÉFÉRENCES

1. Germeau N, de Timary P. Psychiatr Danub. Split Hospitalization as an Inpatient Care Proposal for Severe Alcohol-Use-Disorder: Considering Hospitalization as a transition Towards Recovery. 2023 Oct;35(Suppl 2):336-340.
2. Amory A, Bataille C, Bapolisi A, Mallard C, Karaki S, de Timary P. Split Hospitalizations: a Model for Mood Disorders. Psychiatr Danub. 2023 Oct;35(Suppl 2):94-98.
3. Smith P, Nicaise P, Giacco D. Use of psychiatric hospitals and social integration of patients with psychiatric disorders: a prospective cohort study in five European countries. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2020;55:1425-1438.
4. Rondier M. A Bandura. Auto-efficacité. Le sentiment d'efficacité personnelle. Orientat Sc Prof. 2004; 33:475-476 13.
5. Merton R. The Self-Fulfilling Prophecy. Antioch Rev. 1948; 8:193-210

INNOVATIONS 2023 EN PNEUMOLOGIE

Le traitement de l'asthme et des maladies pulmonaires inflammatoires évolue de plus en plus vers une médecine personnalisée : 2023 est marquée par la disponibilité en Belgique de deux nouvelles biothérapies pour les patients souffrant d'asthme sévère et de l'utilisation possible du mepolizumab dans certaines maladies inflammatoires chroniques. Enfin, le remboursement de l'immunothérapie allergénique contre les acariens va permettre d'étendre l'utilisation de cette option thérapeutique dans l'asthme léger à modéré. Tout ceci renforce l'importance d'une caractérisation soigneuse des patients avant traitement.

Antoine Froidure, Charles Pilette

MOTS-CLÉS ▶ Asthme, biothérapie, immunothérapie

Innovations 2023 in Pulmonology

The treatment of asthma and inflammatory lung diseases is increasingly moving towards personalised medicine: 2023 has seen the availability in Belgium of two new biotherapies for patients suffering from severe asthma, and the possible use of mepolizumab in certain chronic inflammatory diseases. Finally, the reimbursement of allergen immunotherapy against house dust mites enables a more extended use of this therapeutic option in mild to moderate asthma. All these factors underline the importance of a careful phenotyping of patients prior to treatment.

KEYWORDS

Asthma, biotherapy, immunotherapy

SOMMAIRE

Asthme et granulomatose éosinophilique, la saga des traitements spécifiques se poursuit

AFFILIATIONS

Service de Pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr Antoine Froidure
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de pneumologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
antoine.froidure@saintluc.uclouvain.be

ASTHME ET GRANULOMATOSE ÉOSINOPHILIQUE, LA SAGA DES TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES SE POURSUIT

L'année 2023 a vu la mise sur le marché de deux médicaments supplémentaires à destination des patients avec asthme sévère.

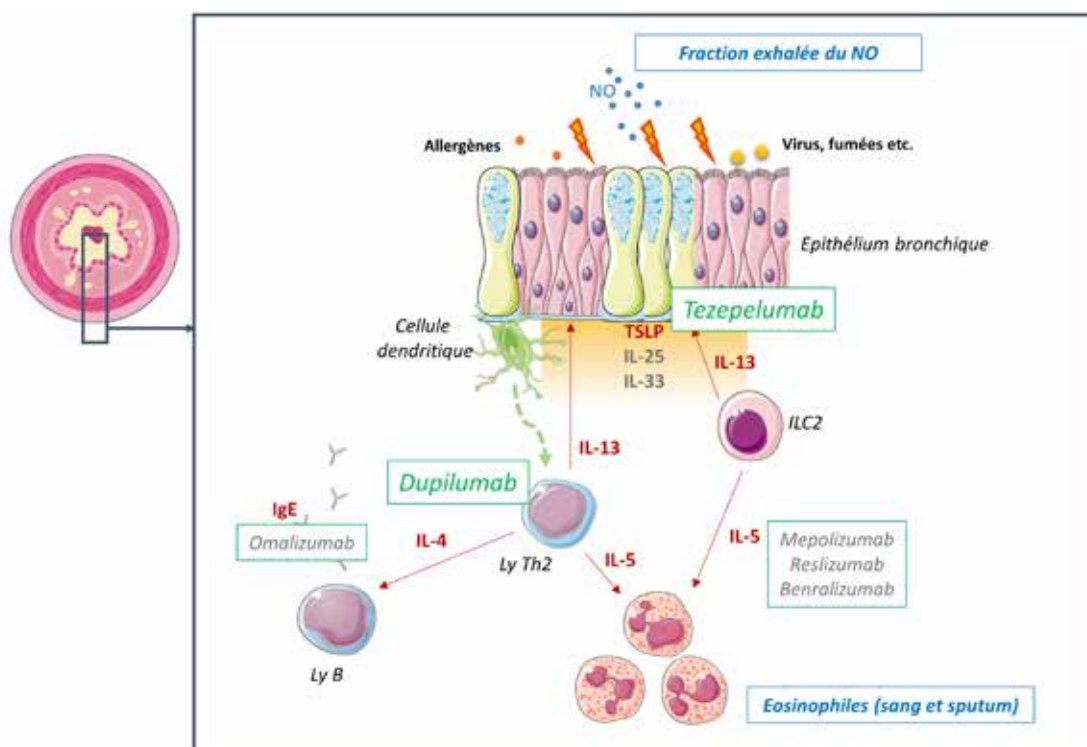
Le dupilumab (Dupixent®, Sanofi) est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α des récepteurs aux interleukines (IL)-4 et 13. Il est efficace chez les patients présentant un profil inflammatoire dit « de type 2 » (T2), c'est-à-dire des patients avec un asthme allergique et/ou éosinophilique. En pratique, le médecin prescripteur doit démontrer la présence de deux biomarqueurs T2, à savoir une éosinophilie sanguine d'au moins 150 éléments/ μ L (qui est corrélée à l'éosinophilie bronchique) et une concentration en NO exhalé (FeNO) supérieure à 25 ppb. Un bénéfice additionnel de ce traitement est son effet clinique parfois spectaculaire sur la polyposse naso-sinusienne, une comorbidité fréquente dans l'asthme sévère.

Le tezepelumab (Tezspire®, Astra Zeneca) cible quant à lui la lymphopoïétine thymique stromale (*thymic stromal*

lymphopoietin, TSLP), une alarmine sécrétée par l'épithélium bronchique en réponse à une stimulation par certains irritants et les allergènes inhalés. Bien que son efficacité soit aussi établie chez les patients sans biomarqueur inflammatoire T2, en Belgique les conditions de remboursement sont similaires à celles du dupilumab.

Enfin, le mépolizumab (Nucala®, GSK), un anti-IL-5 déjà remboursé depuis 2016 comme traitement de l'asthme sévère à éosinophiles, est désormais reconnu comme traitement adjuvant de la granulomatose éosinophilique et polyangéite (GEP), ou syndrome de Churg et Strauss. Cette maladie systémique, quasi toujours associée à un asthme sévère et à une hyperéosinophilie (>1500 él/ μ L), est désormais aussi une indication potentielle de traitement biologique. A noter que la dose (300 mg toutes les 4 semaines) est plus importante que dans l'asthme (100 mg toutes les 4 semaines). Le produit est également indiqué comme traitement des syndromes hyperéosinophiliques, y compris la pneumopathie chronique à éosinophiles.

Aperçu des biothérapies et de leurs cibles dans l'asthme sévère.



Les biomarqueurs utilisés en routine clinique sont encadrés en bleu, les traitements en vert, avec une mise en évidence du dupilumab et du tezepelumab, disponibles depuis 2023 en Belgique. NO : protoxyde d'azote; TSLP : thymic stromal lymphopoietin; ILC2 : type 2 innate lymphoid cell, IL : interleukine; IgE : immunoglobuline de type E.

Le traitement de l'asthme dit « léger à modéré » évolue lui aussi : l'immunothérapie allergénique vis-à-vis des acariens est désormais reconnue par l'INAMI chez les patients allergiques qui gardent des symptômes quotidiens d'asthme et de rhinite malgré un traitement de base bien conduit. La spécialité Acarizax® (ALK), sous forme de comprimés sublinguaux contenant un extrait d'allergènes d'acariens, est (enfin !) remboursée à partir de 18 ans, pour une durée maximale de 3 ans. Cette option thérapeutique avait d'ailleurs fait son entrée en 2019 dans les recommandations GINA (*global initiative for asthma*, www.ginasthma.org).

En bref, la pneumologie poursuit son évolution vers une médecine personnalisée. Cela implique que les patients avec asthme, en particulier sévère, doivent bénéficier d'un bilan adéquat, réalisé dans un centre avec une expertise établie, dont le but sera d'abord de préciser le diagnostic en recherchant les causes du mauvais contrôle des symptômes, avant d'établir le profil inflammatoire qui conditionne le choix du traitement le plus approprié.

INNOVATIONS 2023 EN RADIOTHÉRAPIE

L'introduction récente de l'accélérateur linéaire Ethos® doté d'intelligence artificielle dans notre service nous permet désormais d'offrir aux patients une adaptation continue et en temps réel de leur traitement de radiothérapie, basée sur l'anatomie quotidienne des patients.

En 2023, cette radiothérapie adaptative a été réalisée pour la première fois au monde en inspiration bloquée pour le traitement des lymphomes gastriques. Cette approche permet de réduire les marges d'irradiation tout en préservant les organes adjacents.

Un autre axe d'innovation concerne la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) pour les tumeurs hépatiques accompagnée d'une assistance ventilatoire mécanique, constituant une alternative à la chirurgie pour certains cas sélectionnés. Depuis 2018, l'assistance ventilatoire non invasive, dénommée MANIV, a été adoptée, diminuant les marges d'irradiation et améliorant la qualité du traitement. En octobre 2023, les Cliniques universitaires Saint-Luc sont devenues le premier centre à intégrer la MANIV dans leur pratique clinique courante pour le traitement des tumeurs hépatiques.

La radiothérapie stéréotaxique peut également être proposée pour le cancer localisé de la prostate. Elle représente une alternative plus rapide et plus précise en comparaison à la radiothérapie traditionnelle. Les études montrent des taux de succès comparables avec moins d'effets secondaires, soulignant le potentiel de la SBRT pour le traitement du cancer de la prostate.

Enfin, un nombre croissant de patients sont traités par radiothérapie pour un cancer de la vessie. Ce traitement conservateur est une nouvelle alternative thérapeutique qui peut être proposée dans certaines conditions. Ceci permet d'éviter une cystectomie et d'offrir une meilleure qualité de vie aux patients. L'application de la radiothérapie adaptative tire dans cette indication son bénéfice maximal vu la variation rapide et fréquente du volume de la vessie en cours de traitement.

Toutes ces évolutions en radiothérapie sont en concordance avec la démarche de progrès et d'amélioration des soins de notre service, tant sur le plan oncologique qu'en terme de qualité de vie pour nos patients.

Sofie Heylen, Geneviève Van Ooteghem, Xavier Geets, Eléonore Longton**, Dario Di Perri**, Ad Vandermeulen*

* S. Heylen : Abstract

** D. Di Perri et E. Longton ont généralement participé à la rédaction de l'article.

MOTS-CLÉS ► Radiothérapie adaptative, intelligence artificielle, radiothérapie stéréotaxique, assistance ventilatoire non invasive

Radiotherapy innovations in 2023

The recent introduction of the artificial intelligence-powered linear accelerator Ethos® in our department now allows us to offer patients continuous and real-time adaptation of their radiation therapy treatment based on the patients' daily anatomy.

In 2023, this adaptive radiotherapy was performed for the first time in the world in "breath-hold" to treat gastric lymphomas. This approach allows for a reduction of the irradiation margins while preserving adjacent organs.

Another area of innovation is stereotactic radiotherapy (SBRT) for liver tumors with mechanical ventilation assistance, which is an alternative to surgery for selected cases. Since 2018, non-invasive ventilation assistance, called MANIV, has been adopted, reducing irradiation margins and improving treatment quality. In October 2023, the Cliniques universitaires Saint-Luc became the first center to integrate MANIV into their routine clinical practice for treating liver tumors.

Stereotactic radiotherapy can also be offered for localized prostate cancer. It represents a faster and more precise alternative compared to traditional radiotherapy. Studies show comparable success rates with fewer side effects, highlighting the potential of SBRT for the treatment of prostate cancer.

Finally, an increasing number of patients are being treated with radiotherapy for bladder cancer. This conservative treatment is a new therapeutic alternative that can be offered under certain conditions. The application of adaptive radiotherapy in this indication is of maximum benefit due to the rapid and frequent variation in bladder volume during treatment. This makes it possible to avoid cystectomy and offer patients a better quality of life.

All these developments in radiotherapy align with our department's commitment to progress and improve patient care regarding oncological outcomes and quality of life.

KEYWORDS

Adaptive radiotherapy, artificial intelligence, stereotactic radiotherapy, mechanically assisted and non-invasive ventilation

SOMMAIRE

La radiothérapie adaptative en inspiration bloquée du lymphome gastrique
Xavier Geets

Radiothérapie stéréotaxique des tumeurs du foie : ventilation, précision, action !
Geneviève Van Ooteghem

Radiothérapie stéréotaxique pour le cancer prostatique localisé
Ad Vandermeulen

La radiothérapie (adaptative) pour le cancer de la vessie
Sofie Heylen

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Radiothérapie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dre Sofie Heylen
Cliniques universitaires Saint-Luc
Radiothérapie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

LA RADIOTHÉRAPIE ADAPTATIVE EN INSPIRATION BLOQUÉE DU LYMPHOME GASTRIQUE

Xavier Geets

Le lymphome B de type MALT de l'estomac se développe à partir des tissus lymphoïdes associés à la muqueuse gastrique. Rare, ce lymphome indolent est le plus souvent associé à une gastrite à *Helicobacter Pylori*, dont l'inflammation et la stimulation immunitaire chroniques sont le terreau de son développement. Chez ces patients, l'éradication de l'*Helicobacter pylori* par antibiothérapie est le traitement de première intention. Néanmoins, en cas d'échec du traitement ou de récurrence (20-30%), ou lorsque l'*Helicobacter Pylori* n'est pas identifié (10% des cas), le traitement de choix reste la radiothérapie locale. Des faibles doses de radiothérapie, de l'ordre de 24 à 30 Gy, permettent en effet d'obtenir des taux de réponse complète de l'ordre de 98 à 100%, et une excellente survie sans récurrence à 5 ans.

Bien qu'efficace, la radiothérapie de l'estomac est un véritable challenge technique. En effet, situé sous le diaphragme, l'estomac subit des mouvements cycliques importants lors de la respiration. De plus, la forme et le volume de l'estomac se modifient constamment en fonction de son degré de remplissage et de son péristaltisme. En radiothérapie conventionnelle, une large marge de sécurité est donc appliquée autour de l'estomac afin de garantir son irradiation adéquate malgré ces mouvements respiratoires et déformations quotidiennes. Cette irradiation large se fait au détriment des organes sains, tels que le cœur et les reins, dont l'exposition aux radiations ionisantes peut conduire sur le long terme à des cardiopathies ou néphropathies radiques, malheureusement irréversibles. Réduire la toxicité à long terme de la radiothérapie est donc un enjeu majeur, en particulier pour une maladie hautement curable et chez des patients dont l'espérance de vie est longue.

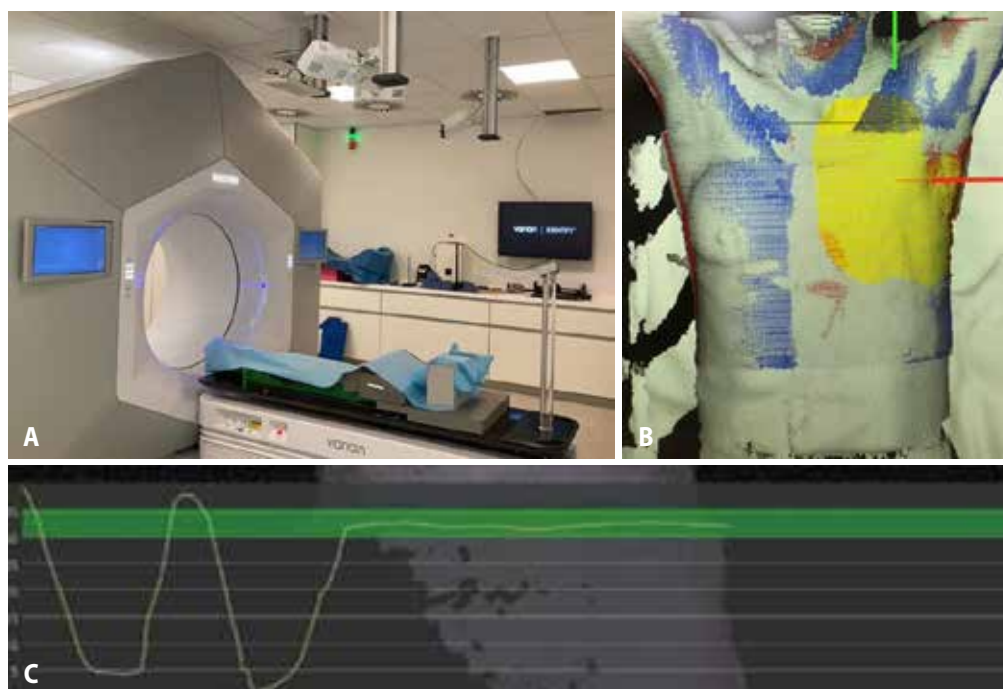
L'accélérateur linéaire Ethos® (Varian®) installé à Saint-Luc en 2021 offre une opportunité unique pour la prise en charge de ces patients. En effet, grâce à l'intelligence

artificielle et l'imagerie embarquée de haute qualité, l'Ethos® permet d'identifier à chaque séance de radiothérapie la position et la forme exacte de la cible et des organes de voisinage, et d'adapter la balistique d'irradiation à l'anatomie du jour. Ceci garantit une couverture de dose adéquate à la tumeur, tout en préservant de façon optimale les organes adjacents.

Nous avons donc implémenté **pour la première fois au monde** un protocole de radiothérapie adaptative pour ces lymphomes gastriques. Cette technique comporte deux volets. Le premier consiste à acquérir les images scanographiques et à délivrer le traitement lorsque le patient est en inspiration bloquée profonde. Pour ce faire, une imagerie surfacique (Identify® - Figure 1) installée dans la salle de traitement nous indique en temps réel lorsque le patient est en inspiration bloquée (apnées volontaires de 20 à 30 secondes), afin de synchroniser l'imagerie et l'irradiation. S'amender du mouvement respiratoire permet d'améliorer la qualité des images scanographiques (Figure 2), indispensable à la radiothérapie adaptative, et réduit considérablement les incertitudes de ciblage liées à la respiration lors de l'irradiation. Le second volet est la radiothérapie adaptative à proprement parler, durant laquelle l'intelligence artificielle va identifier avec précision les contours de l'estomac et des organes de voisinage sur l'imagerie du jour, et réoptimiser le traitement pour garantir un ciblage précis de l'estomac et une épargne maximale des organes que l'on souhaite préserver (Figure 3).

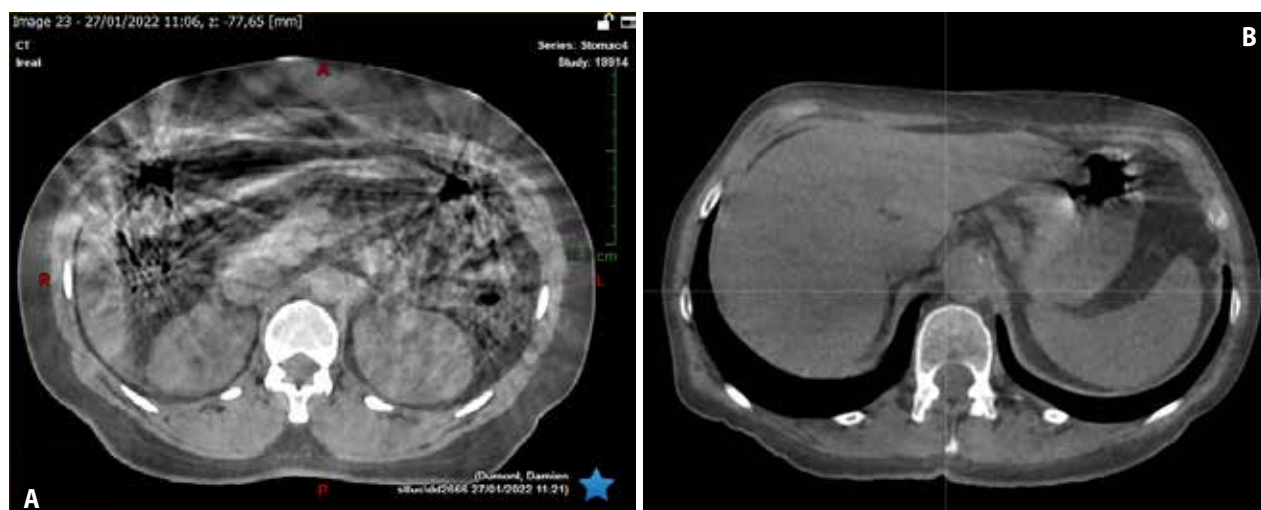
L'inspiration bloquée combinée à la radiothérapie adaptative nous permet ainsi de réduire considérablement les marges de sécurité appliquées autour de l'estomac, et donc le volume de tissus irradiés, directement corrélé à la toxicité. A ce jour, quatre patients ont pu bénéficier de ce traitement révolutionnaire. D'autres suivront, et les indications de cette technique seront progressivement étendues à d'autres cancers, pour le bien de nos patients!

FIGURE 1.



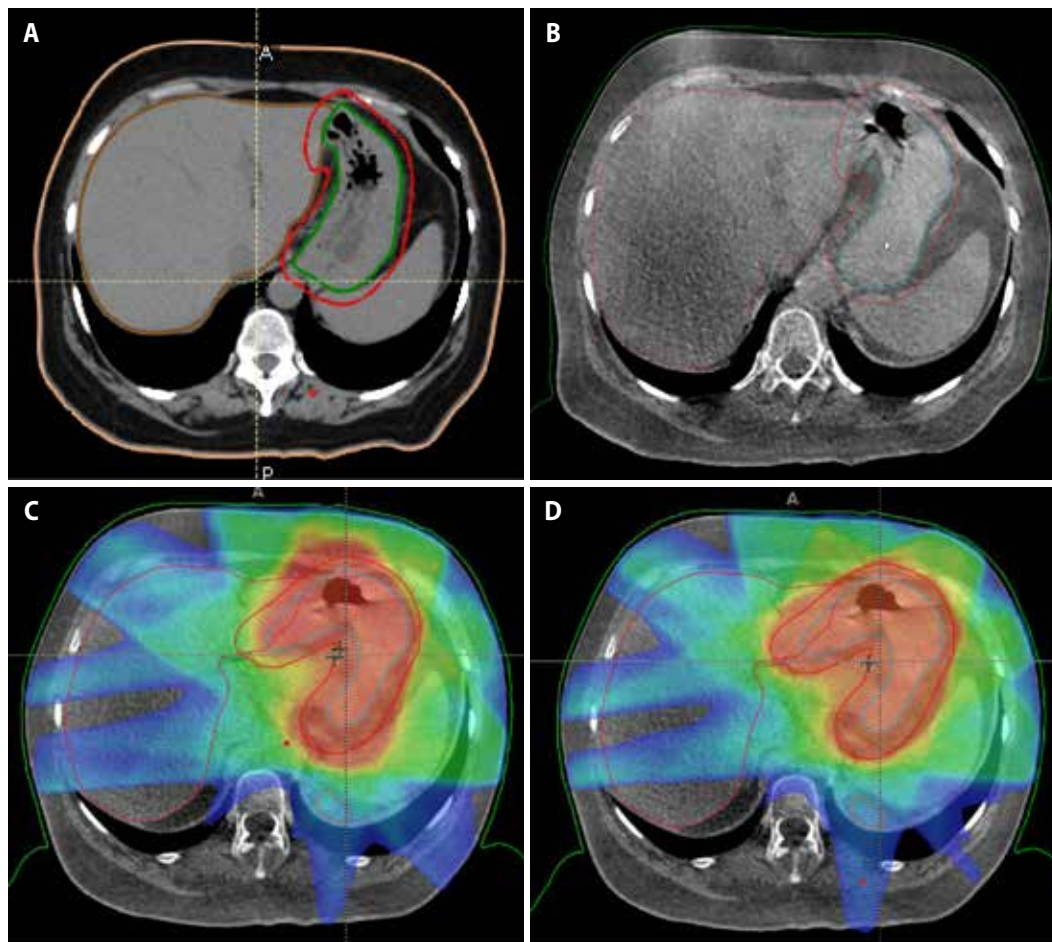
L'imagerie de surface (Identify®) est réalisée au moyen de 3 caméras (A) disposées autour de l'accélérateur. Elle permet de visualiser en temps réel la surface du patient (B) et de monitorer les apnées répétées du patient (C) durant l'acquisition des images scanographiques et la délivrance du traitement.

FIGURE 2. Imagerie par Cone-Beam CT (CBCT) en respiration libre (A) et en apnée (B).



On note une amélioration significative de la qualité de l'image, principalement par suppression des artéfacts de mouvement liés à la respiration

FIGURE 3. Procédure de la radiothérapie adaptative.



Le CT scanner de planification (figure A) est utilisé lors de l'étape de préparation du traitement, sur lequel l'estomac (contour vert) et sa marge de sécurité (contour rouge) sont représentés. Lors du traitement, un CBCT est acquis (figure B), sur lequel l'intelligence artificielle identifie la forme et la position réelles de l'estomac et des organes à risque lors du traitement. La dose est ensuite réoptimisée durant la séance de radiothérapie afin de garantir une couverture optimale de la cible (figure D) par rapport à la dose initialement planifiée (figure C).

RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DES TUMEURS DU FOIE : VENTILATION, PRÉCISION, ACTION !

Geneviève Van Ooteghem

Introduction

La prise en charge radicale et curative des cancers du foie (hépatocarcinomes) ou des métastases hépatiques d'origine colorectales peut être envisagée de différentes manières aujourd'hui. Bien que la chirurgie reste le premier choix thérapeutique, lorsque cette dernière ne

peut être proposée au patient, la prise en charge peut également être relayée à la « toolbox » de l'équipe multidisciplinaire de notre institution, dont la radiothérapie (RT) stéréotaxique fait partie (1, 2).

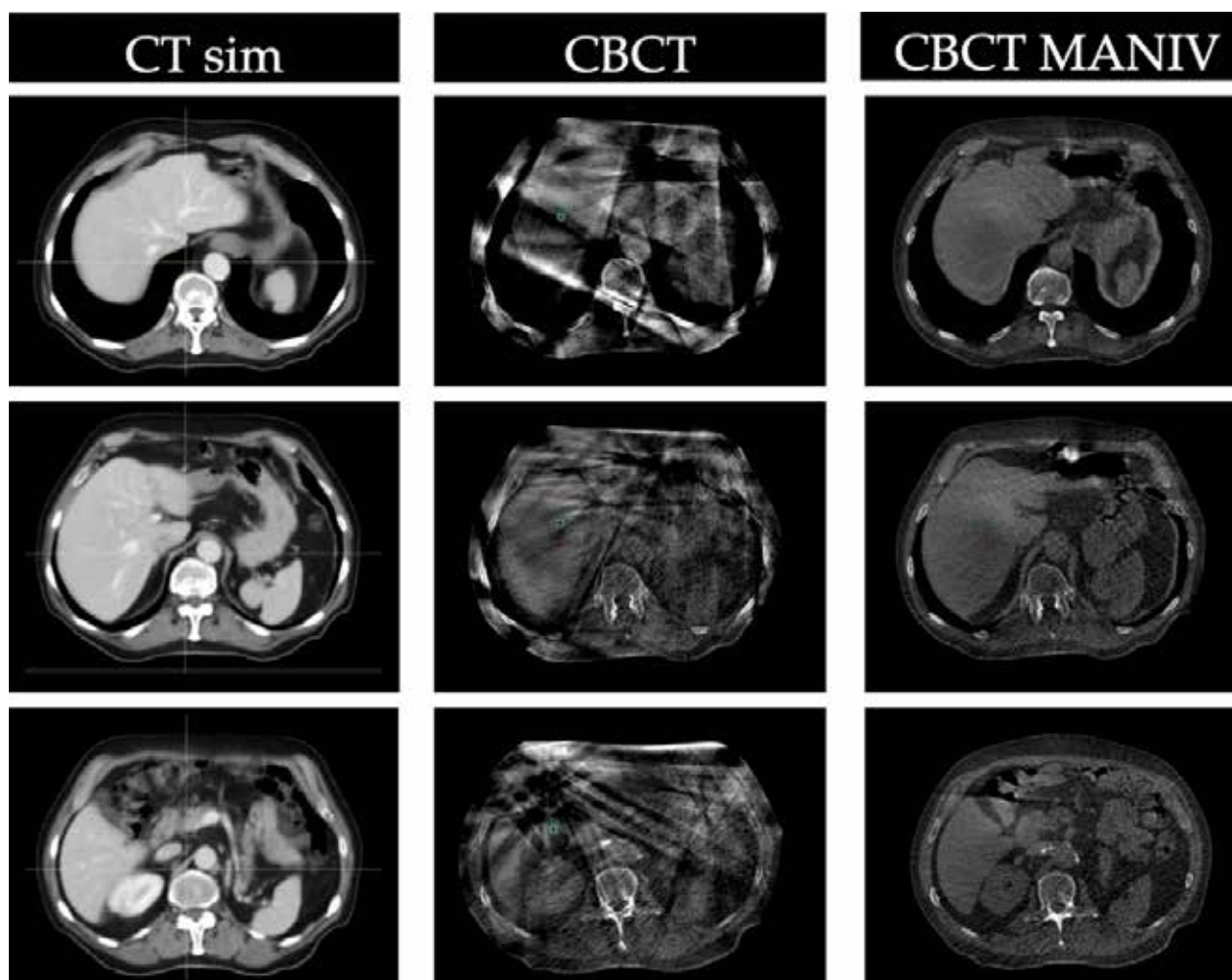
La radiothérapie stéréotaxique et le mouvement respiratoire

La radiothérapie est dite stéréotaxique quand elle délivre de très hauts niveaux de doses ablatives (6 à 20 Gy par fraction, contre 2 Gy par fraction dans un traitement de RT conventionnelle) sur cancers localisés des volumes modérés. Ceci requiert donc un très haut niveau de précision.

La RT stéréotaxique des tumeurs hépatiques (cancers primitifs ou métastases) relève d'un niveau de complexité plus important en raison de la respiration. La respiration induit en effet un mouvement sur le foie, qui est localisé juste au-dessous du muscle respiratoire principal, le diaphragme ! Ce mouvement, qui peut parfois être de 2 à 3 cm, altère la qualité des images nécessaires à la vérification de la précision pendant les traitements, mais

impose surtout d'irradier inutilement un large volume « occupé » par la tumeur pendant les cycles respiratoires (Figure 1). Nous utilisons donc des marges d'irradiations de 8 à 15 mm, afin de bien couvrir la tumeur. Ces marges sont adaptées de manière individuelle à la respiration de chaque patient. Mais ces marges peuvent parfois entraîner de la toxicité sur le foie lui-même (risque de dysfonction hépatique), ou sur les organes à proximité, comme le duodénum (risque d'ulcère), le colon (douleur et ulcère), le rein (dysfonction), la paroi thoracique (douleurs neuropathiques) ou simplement réfuter le patient à la radiothérapie si on anticipe une toxicité délétère pour le patient.

FIGURE 1. Amélioration de la qualité des images et de la précision grâce aux apnées et MANIV.



Comparaison entre les images de préparation au traitement lors du scanner de simulation (CT sim) et les images disponibles en respiration libres pendant un traitement de radiothérapie (CBCT) et le même patient en apnée grâce à MANIV (CBCT MANIV).

La ventilation non-invasive en radiothérapie

Depuis 2018, le service de radiothérapie des Cliniques universitaires Saint Luc développe une technique innovante qui utilise des respirateurs pour délivrer une ventilation de manière tout à fait non-invasive, donc sans sédation, sur les patients (Figure 2 & 3) (3, 4). Cette technique est appelée MANIV « Mechanically assisted and non-invasive ventilation ». Une des actions de MANIV est de permettre des apnées répétées d'une durée de 20 à 30 secondes sans aucun effort du patient. Qui plus est, cette technique permet de figer le foie en apnée, facilitant ainsi l'irradiation. De plus, MANIV garantit la reproductibilité de ces apnées, et ainsi la précision du traitement. MANIV permet donc de faire fi du mouvement respiratoire, réduire les marges d'irradiation, réduire la toxicité de la radiothérapie, et offrir ce traitement à davantage de patients (5). Cette technique a déjà été utilisée chez des patients âgés de 35 à 92 ans, qu'ils aient ou non des antécédents ou co-morbidités respiratoires. La cirrhose ou a bronchite chronique ne sont en rien des contre-indications à cette technique, par exemple. Aujourd'hui, grâce à MANIV, les marges d'imprécision liées à la respiration sont réduites d'un facteur 2 (5 mm de marge résiduelle contre 8 à 15 mm). Aucune complication liée à MANIV n'a été observée. Sa tolérance est excellente.

FIGURE 2. Installation du respirateur et du patient en salle de radiothérapie.



FIGURE 3. Notre équipe de radiothérapie aux Cliniques universitaires Saint-Luc.



De gauche à droite : Pr Michael Parkes, physiologiste et expert en techniques de ventilation (Universiteit van Amsterdam), Pr Geneviève Van Ooteghem, radiothérapeute spécialisée dans les cancers digestifs, Francisca Neves et Enrique Alavrez Moreno, 2 technologues en radiothérapie.

MANIV disponible en routine depuis 2023 pour les tumeurs du foie !

Depuis octobre 2023, nous sommes le seul centre à proposer cette technique en routine clinique pour l'irradiation à visée curative des hépatocarcinomes ou des métastases d'origine colorectales. MANIV nous permet d'améliorer la qualité de nos traitements, et facilite l'accès

à la radiothérapie stéréotaxique à davantage de patients, qui jusqu'alors étaient parfois exclus de toute possibilité thérapeutique locale. Prochainement, cette technique sera proposée pour l'irradiation stéréotaxique des cancers du pancréas.

RÉFÉRENCES

1. Cervantes, A., *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(1): 10-32.
2. Cheng, P.L., *et al.* Comparison of local ablative therapies, including radiofrequency ablation, microwave ablation, stereotactic ablative radiotherapy, and particle radiotherapy, for inoperable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Exp Hematol Oncol.* 2023; 12(1): 37.
3. Van Ooteghem, G., *et al.* Mechanically-assisted non-invasive ventilation: A step forward to modulate and to improve the reproducibility of breathing-related motion in radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2019; 133: 132-139.
4. Van Ooteghem, G., *et al.*, Mechanically-assisted and non-invasive ventilation for radiation therapy: A safe technique to regularize and modulate internal tumour motion. *Radiother Oncol.* 2019; 141: 283-291.
5. Vander Veken, L., *et al.* Voluntary versus mechanically-induced deep inspiration breath-hold for left breast cancer: A randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2023; 183: 109598.

RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE POUR LE CANCER PROSTATIQUE LOCALISÉ

Ad Vandermeulen

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme en Europe et est associé à une morbidité et une mortalité substantielle. La chirurgie et la radiothérapie sont deux modalités de traitement curatif efficaces pour les patients atteints de cancer de la prostate (1). Le choix entre ces 2 modalités de traitement est déterminé par des facteurs spécifiques au patient et à la tumeur. Bien que les progrès dans le traitement aient considérablement amélioré les taux de survie, la quête de thérapies moins invasives et plus efficaces se poursuit. Dans ce contexte, la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) a émergé comme une option de traitement prometteuse pour le cancer prostatique localisé.

Radiothérapie Conventionnelle vs Radiothérapie Stéréotaxique

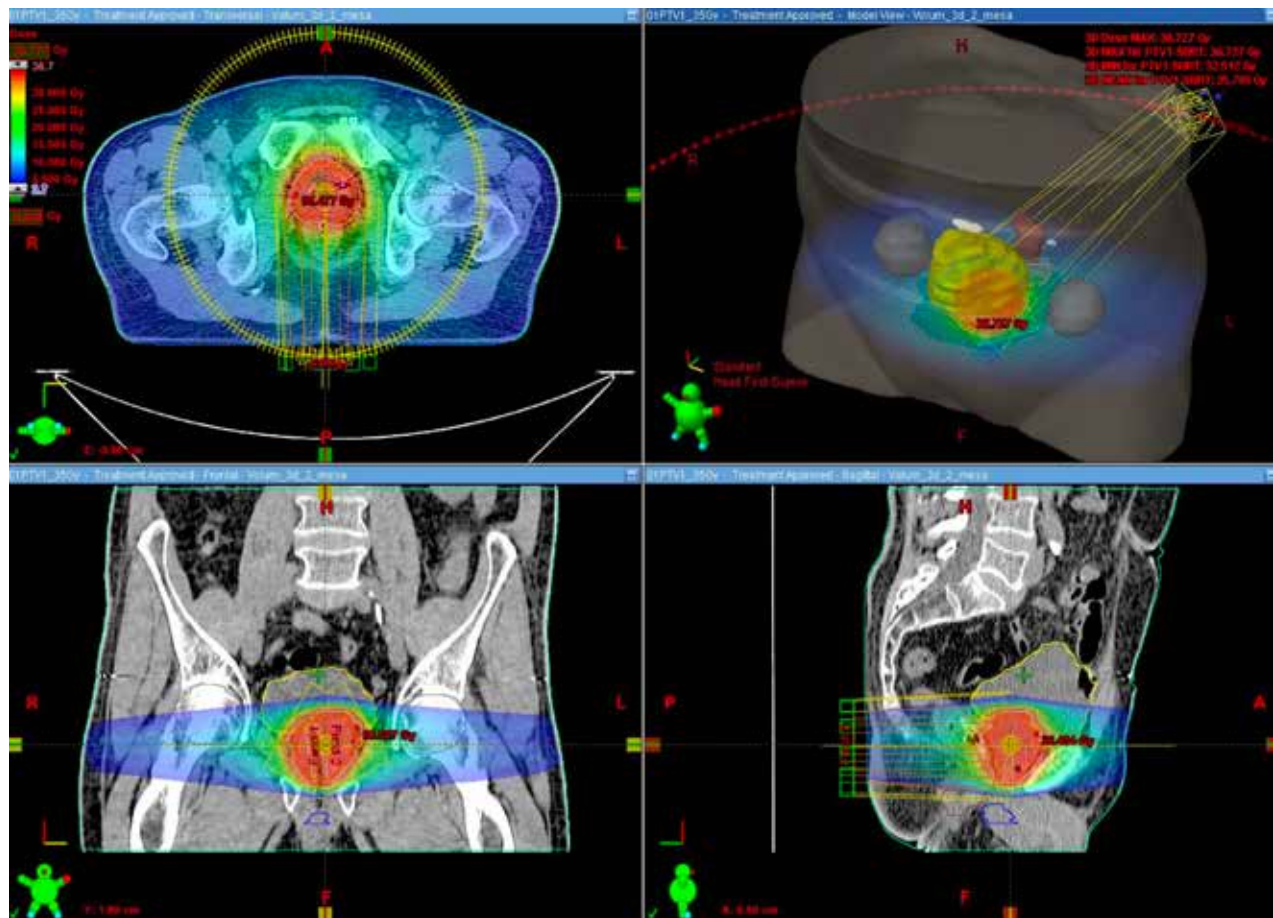
La radiothérapie conventionnelle pour le cancer prostatique localisé implique généralement l'administration de radiation sur 4 à 6 semaines (20 à 30 séances), avec des

fractions quotidiennes ciblant la prostate et les tissus environnants. Cette approche vise à éliminer les cellules cancéreuses tout en minimisant les dommages aux tissus sains. Cependant, la durée prolongée du traitement peut être difficile pour les patients.

La SBRT, en revanche, est une forme plus précise et ciblée de radiothérapie. Elle implique l'administration de doses plus élevées de radiation délivrées en moins de sessions, en réalisant le traitement en seulement quelques jours. Le terme «stéréotaxique» fait référence au ciblage précis des tumeurs à l'aide de coordonnées tridimensionnelles, permettant une précision extrême dans l'administration de la radiation. Cette précision est facilitée par des techniques d'imagerie avancées telles que l'IRM ou les scanners CT. (Figure 1)

La radiothérapie conventionnelle est déjà très efficace et bien tolérée chez les personnes atteintes de cancer de la prostate. Mais pour les patients, avoir ce traitement administré aussi efficacement en cinq jours plutôt qu'en quatre semaines a d'énormes implications, notamment en terme de qualité de vie.

FIGURE 1. Dosimétrie d'une radiothérapie stéréotaxique sur la prostate.



Dans les études, lors du suivi à cinq ans, les patients traités par SBRT présentaient un taux de réussite biochimique similaire à ceux traités par radiothérapie conventionnelle, à 96% contre 95%. Les effets secondaires n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes, à 5,5% (SBRT) et 3,2% (radiothérapie conventionnel) (2).

Perspectives futures

Actuellement, les indications, basées sur des caractéristiques spécifiques du patient et du cancer, sont encore assez limitées. À l'avenir, la SBRT devrait être utilisée pour de plus en plus de patients. Grâce à la radiothérapie adaptative, il sera possible d'affiner la précision de l'irradiation et de minimiser les effets secondaires (3). Des études sont également en cours pour voir si le nombre de fractions peut être encore réduit.

Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique représente une avancée significative dans le traitement du cancer prostatique localisé, offrant une alternative aussi efficace que la radiothérapie conventionnelle, grâce au respect de conditions très strictes de précision. Les avantages d'une durée de traitement plus courte, d'une précision accrue et d'une amélioration de la qualité de vie soulignent le potentiel de la SBRT pour révolutionner les soins du cancer de la prostate. La recherche et les progrès technologiques se poursuivent, l'avenir est prometteur et permettra d'affiner et d'individualiser les approches thérapeutiques pour les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé.

RÉFÉRENCES

1. Van As N *et al.*, PACE-A: An international phase 3 randomised controlled trial (RCT) comparing stereotactic body radiotherapy (SBRT) to surgery for localised prostate cancer (LPCa)-Primary endpoint analysis. *JCO*. 2023; 41, 298-298. DOI:10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.298
2. 5-year outcomes from PACE B: an international phase III randomized controlled trial comparing stereotactic body radiotherapy (SBRT) vs. conventionally fractionated or moderately hypofractionated external beam radiotherapy for localized prostate cancer. Presented at the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Annual Meeting. October 2, 2023. San Diego, California. LBA 03
3. Kishan AU, Ma TM, Lamb JM, *et al.* Magnetic Resonance Imaging-Guided vs Computed Tomography-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer: The MIRAGE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*.2023;9(3):365-373. doi:10.1001/jamaoncol.2022.6558

LA RADIOTHÉRAPIE (ADAPTATIVE) POUR LE CANCER DE LA VESSIE

Sofie Heylen

En Belgique, en 2021, 2096 hommes ont eu un nouveau diagnostic de cancer de la vessie, contre 573 femmes, à un âge moyen au moment du diagnostic de 74 ans (1).

Le cancer de la vessie est divisé en deux catégories : le cancer de la vessie non infiltrant le muscle (NMIBC), traité par résection locale suivie d'installations, et le cancer de la vessie infiltrant le muscle (MIBC). Ce dernier nécessite un traitement plus invasif par cystectomie radicale avec curage lymphatique et création d'une néo-vessie par stomie dite de Bricker, avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante. Or, vivre avec une stomie a un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Une alternative moins connue à ce traitement, mais néanmoins validée par la littérature, est le traitement trimodal qui comprend une résection endoscopique transurétrale maximale de la tumeur vésicale, suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante. La radiothérapie a pour objectif d'éradiquer toutes les cellules tumorales résiduelles (au niveau macro- et microscopique). La chimiothérapie (Mitomycine-5FU, Cisplatine, Gemcitabine) est utilisée à visée radiosensibilisante pour rendre la radiothérapie plus efficace (2). Suite à ce traitement, le patient peut développer des effets secondaires principalement au niveau urinaire et digestif, qui nécessitent parfois une prise en charge médicamenteuse afin de les soulager (3). Le gros avantage de ce traitement est certainement que le patient conserve sa vessie. La décision quant à savoir si un patient est un candidat pour un traitement préservant la vessie est habituellement prise lors des concertations oncologiques multidisciplinaires, qui tient également compte des souhaits du patient.

Avant tout traitement de radiothérapie, une séance de préparation, appelée la « simulation », est nécessairement effectuée. Cette séance de simulation permet d'acquiescer un

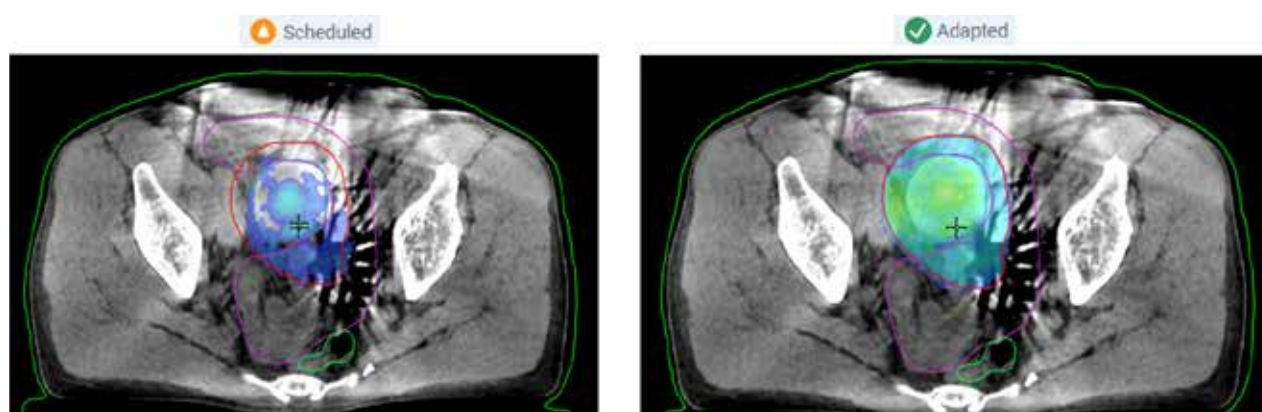
scanner du patient installé dans une position stable et reproductible, qui sera conservée tout au long du traitement. Ce scanner permet de délimiter l'organe cible (la vessie) ainsi que tous les organes à risque localisés à proximité (rectum, sigmoïde, côlon, intestin grêle, têtes fémorales). Sur base de ce scanner, un plan de traitement est ensuite préparé afin d'assurer qu'une dose spécifique sera bien délivrée à la vessie, tout en préservant autant que possible les organes à risque. Dans le cadre du traitement trimodal du cancer de la vessie, une dose de 55 Gy en 20 fractions est recommandée. Pour les patients pour lesquels une série de 20 séances n'est pas possible, un schéma palliatif peut être proposé, administrant 36 Gy en 6 fractions, une fois par semaine. Cela permet d'obtenir un bon contrôle local sans effets secondaires prononcés du traitement (4).

En radiothérapie classique, le plan de traitement est délivré tel quel à chaque session sans tenir compte des variations anatomiques quotidiennes possibles. Or, la vessie est un organe qui peut changer de volume rapidement, que ce soit d'une séance à une autre ou pendant une même séance. Il en va de même pour la position de l'intestin grêle qui souvent repose sur le dôme de la vessie. Or l'intestin grêle est particulièrement sensible aux hautes doses de radiothérapie. L'absence d'adaptation du plan de traitement à ces variations anatomiques quotidiennes pourrait donc mener à moins bien couvrir la vessie, si elle devait être plus volumineuse que prévu, ou irradier davantage l'intestin grêle (et donc induire plus de toxicité) en cas inverse. La radiothérapie adaptative vient en réponse à cette problématique. Grâce à l'intelligence artificielle, tous les volumes (vessie, intestin grêle, ...) sont adaptés à l'anatomie du jour du patient. Un nouveau plan est ensuite immédiatement recalculé et délivré. L'utilisation de la

radiothérapie adaptative nous permet ainsi de traiter la vessie de manière beaucoup plus précise tout en préservant mieux l'intestin environnant. (Figure 1) Depuis octobre 2021, le service de radiothérapie des Cliniques universitaires Saint Luc s'est équipé d'une machine dédiée à la radiothérapie adaptative principalement pour le traitement de patients atteints de cancer de la prostate. En 2023, à St. Luc, 34 patients atteints de cancer de la vessie ont été traités par radiothérapie, et nous nous attendons à ce que ce nombre augmente à l'avenir.

En conclusion, la radiothérapie dans le cancer de la vessie montre un intérêt grandissant dans la prise en charge curative des patients, permettant d'éviter la chirurgie de cystectomie. Elle nécessite cependant une prise en charge spécifique sous réserve d'une toxicité qui peut également altérer le confort des patients (entérite ou cystite radique). C'est pourquoi la radiothérapie adaptative se positionne comme un atout majeur dans le traitement de ces patients, offrant la possibilité de mieux cibler la vessie, mieux protéger les organes sains.

FIGURE 1. Comparaison de la dosimétrie au niveau de la vessie entre le plan préalablement établi et le plan adaptatif.



RÉFÉRENCES

1. Chiffres du Registre du cancer belge.
2. Swinton M, Mariam NGB, Tan JL, Murphy K, Elumalai T, Soni M, *et al.* Bladder-Sparing Treatment With Radical Dose Radiotherapy Is an Effective Alternative to Radical Cystectomy in Patients With Clinically Node-Positive Nonmetastatic Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Sep 20;41(27):4406-4415. doi: 10.1200/JCO.23.00725. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37478391.
3. Huddart R, Hafeez S, Omar A, Alonzi R, Birtle A, Cheung KC, *et al.* Acute Toxicity of Hypofractionated and Conventionally Fractionated (Chemo) Radiotherapy Regimens for Bladder Cancer: An Exploratory Analysis from the RAIDER Trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2023 Sep;35(9):586-597. doi: 10.1016/j.clon.2023.05.002. Epub 2023 May 9. PMID: 37225552.
4. Huddart R, Hafeez S, Lewis R, McNair H, Syndikus I, Henry A, *et al.*; HYBRID Investigators. Clinical Outcomes of a Randomized Trial of Adaptive Plan-of-the-Day Treatment in Patients Receiving Ultra-hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Jun 1;110(2):412-424. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.068. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33316362; PMCID: PMC8114997.

INNOVATIONS 2023

DANS LE SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ UCLouvain/WOLUWÉ

L'évolution technologique dans l'analyse « omique » non-biaisée d'échantillons biologiques, combinée à un phénotypage clinique rigoureux permet d'affiner la compréhension de la physiopathologie de maladies complexes. Cette approche holistique utilise des outils bioinformatiques et biostatistiques sophistiqués appliquant les principes de la « Biologie des Systèmes » (Systems Biology). Le projet HYGIEIA dédié au COVID-19 en est la première illustration au sein du Secteur Santé de l'UCLouvain. La filière, allant du patient à l'analyse multi-omique d'échantillons et au traitement biostatistique des données est maintenant proposée aux chercheurs de toute discipline sous les modalités d'une nouvelle plateforme : Systems Biology Core Facility.

*Jean-Luc Balligand
au nom du groupe Systems Biology (voir liste ci-dessous)*

MOTS-CLÉS ► Biologie des Systèmes, médecine des systèmes, génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, metagénomique, biostatistique

Innovations in the field of health sciences UCLouvain/Woluwé

Technological advances in unbiased omics analysis of biological samples, combined with rigorous clinical phenotyping, are refining our understanding of the pathophysiology of complex diseases. This comprehensive approach uses sophisticated bioinformatics and biostatistics tools based on systems biology principles. The HYGIEIA project dedicated to COVID-19 is the first illustration of this approach within the UCLouvain health sector. The entire pathway, from patient to multi-omics analysis of samples and biostatistical data processing, is now available to researchers in all fields via a new platform: Systems Biology Core Facility.

KEYWORDS

Systems biology, systems medicine, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, metagenomics, biostatistics.

SOMMAIRE

« Systems Biology Core Facility »

AFFILIATION

Pole de Pharmacologie et Thérapeutique (FATH), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain

CORRESPONDANCE

Pr Jean-Luc Balligand
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine Interne et maladies infectieuses
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

« SYSTEMS BIOLOGY CORE FACILITY »



La compréhension, à l'échelle moléculaire, de la pathogénèse de maladies précédemment étiquetées « idiopathiques » a grandement bénéficié du développement récent de techniques puissantes d'analyses « -omiques ». En particulier, la caractérisation du génome humain et le perfectionnement de techniques de séquençage ont permis l'identification de mutations à l'origine de nombre de maladies monogéniques et le développement plus récent de scores de risque polygéniques pour les maladies courantes. Cependant, on sait que les variations à l'échelon du génome, prises isolément, ne sont que peu corrélées au phénotype clinique, en raison de multiples régulations au niveau et en aval de l'expression du gène. Tenir compte de cette régulation complexe (épigénétique, post-transcriptionnelle et -traductionnelle) nécessite le recours à des strates supplémentaires d'analyses, entre autres au niveau du transcriptome, protéome et métabolome. L'intégration de ces données « multi-omiques » avec le phénotype clinique, voire des données environnementales (l'« exposome ») permet une approche holistique, non-biaisée de la compréhension de maladies complexes (1). Elle pose cependant le défi de l'analyse de jeux de données qui nécessitent le développement d'outils bioinformatiques sophistiqués, avec l'appoint éventuel d'algorithmes d'intelligence artificielle (2).

Pour relever ce défi, plusieurs acteurs du Secteur des Sciences de la Santé (SSS/UCLouvain et Cliniques universitaires Saint-Luc-campus de Woluwé) ont décidé de mettre en commun leurs expertises pour constituer une filière unique, allant du malade à l'identification de « nœuds » physiopathologiques de sa maladie par une approche de « Systems Biology », ou biologie des systèmes. Cette filière (ou « pipeline ») comprend la collecte de données cliniques et d'échantillons biologiques des patients, le traitement pré-analytique de ces échantillons, l'analyse de ceux-ci par les techniques les plus récentes de génomique, métagénomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique, l'intégration des résultats dans une banque de données multi-modale et leur traitement bioinformatique utilisant, entre autres, une analyse des « réseaux d'interaction » (« network biology »; 1,2), inspirée des théories mathématiques d'analyse des graphes complexes.

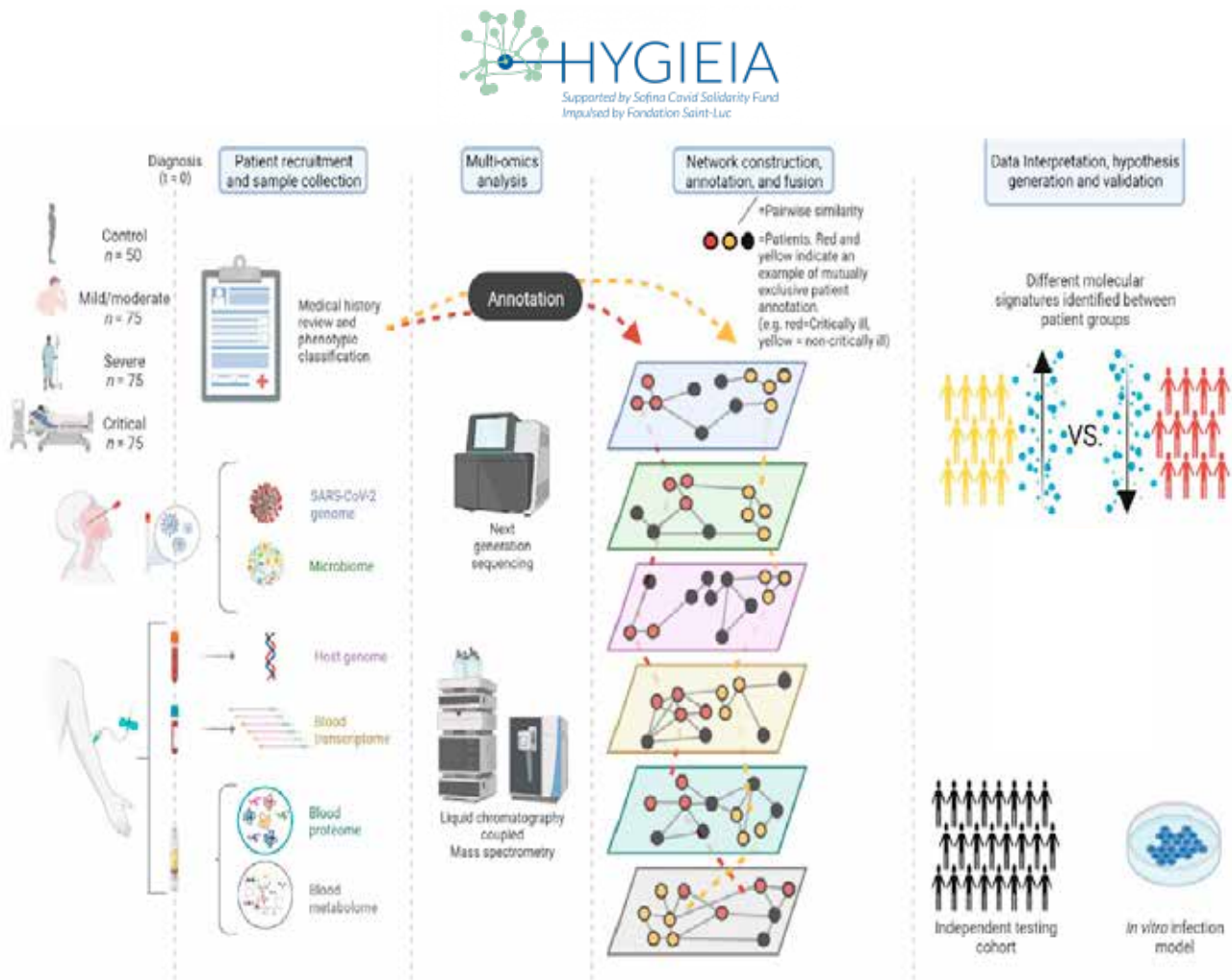
Monté initialement grâce à un financement du « Sofina Solidarity Fund » via la Fondation Saint-Luc, qui a permis de renforcer l'équipement et le personnel des plateformes « omiques » existantes, ce « pipeline » a été (et est encore) appliqué à l'étude de la physiopathologie de l'infection au SARS-COV-2, et en particulier aux mécanismes sous-tendant les formes critiques du COVID ainsi que le développement du syndrome de « COVID long » (projet HYGIEIA (3)). Initialement monocentrique, le recrutement pour cette étude a été étendu au Grand Hôpital de Charleroi (GHDC), CHU Namur-Mont-Godinne, Clinique de l'Europe et Clinique Saint-Pierre, Ottignies. Plus largement, le projet est intégré dans le portefeuille de projets « MedResyst » (« Médecine des Réseaux et des Systèmes »; <https://medresyst.org/>) de l'Initiative d'Innovation Stratégique de la Région Wallonne dans le cadre des financements FEDER de la Commission Européenne.

Forts de cette expansion, les fondateurs du projet ont décidé d'ouvrir l'accès au « pipeline » aux cliniciens et chercheurs académiques qui souhaitent appliquer ce paradigme à leur recherche clinique ou fondamentale, en créant la « Systems Biology Core Facility » au sein du Secteur. Cette nouvelle plateforme est « trans-institutionnelle », puisqu'elle implique des personnes et structures relevant de l'IREC, LDRI et DDUV, ainsi que des Cliniques Saint-Luc (voir ci-dessous).

Les modalités d'accès se veulent simples et flexibles : le responsable académique intéressé remplit un formulaire interactif disponible sur le site Web de la plateforme SYSBIOL (<https://uclouvain.be/sysbiol>) qui sert de guichet unique; un « steering committee » évalue le projet et organise au besoin une réunion avec le demandeur pour préciser les objectifs et modalités; en fonction, un devis est calculé et un calendrier fixé.

La plateforme fonctionne suivant un schéma « fee-for-service » et propose des prix tenant compte des développements méthodologiques et des coûts réels qui se veulent avantageux par rapport au « benchmark » (e.a. commercial), tout en garantissant la couverture des frais de fonctionnement et de personnel au prorata de l'utilisation. L'utilisateur peut opter pour des analyses mono- ou multi-omiques, avec ou sans analyse bioinformatique/biostatistique en aval.

FIGURE. Représentation schématique du pipeline de « systems biology » appliqué au COVID-19 dans le projet HYGIEIA (modifié de la ref 3)



Partenaires de la « Systems Biology Core Facility »

Profs J-C Yombi, L. Belkhir, Drs J. De Greef, L. Bamps, Service de Médecine Interne et maladies infectieuses, Cliniques universitaires Saint-Luc et Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain

Profs. L. Elens (PGMK), Prof. P. Cani (MNUT), Bradley Ward, Louvain Drug Research Institute (LDRI), Dr. S. Pyr dit Ruys, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain

Profs. B. Kabamba (MBLG), V. Haufroid (LTAP), J. Dewulf (LTAP Cliniques universitaires Saint-Luc et Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain

Prof. G. Bommer, Dr. D. Vertommen (MASSPROT), Institut de Duve, UCLouvain

Prof. L. Gatto (C BIO), Institut de Duve, UCLouvain,

Prof. S. Jodogne (INGI/ICTM/SST), UCLouvain

REFERENCES

1. Silverman EK, Schmidt HHHW, Anastasiadou E, Altucci L, Angelini M, Badimon L, Balligand JL, et al. Molecular networks in Network Medicine: Development and applications. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020 Nov;12(6):e1489. doi: 10.1002/wsbm.1489
2. Maron BA, Altucci L, Balligand JL, Baumbach J, Ferdinandy P, Filetti S, et al.; International Network Medicine Consortium. A global network for network medicine. *NPJ Syst Biol App.* 2020 Aug 31;6(1):29. doi: 10.1038/s41540-020-00143-9.
3. Ward B, Yombi JC, Balligand JL, Cani PD, Collet JF, de Greef J, et al. HYGIEIA: Hypothesizing the Genesis of Infectious Diseases and Epidemics through an Integrated Systems Biology Approach. *Viruses.* 2022 Jun 23;14(7):1373. doi: 10.3390/v14071373.

NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE



PUBLIC COMMUNICATION

- Livres grand public
- E-booklets
- Brochures d'information

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Réponses aux réviseurs
- Contenu éditorial pour sites internet

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- En français, anglais et allemand
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL PRESENTATION

- Réalisation de posters
- Présentation Powerpoint

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE
IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE
ADRESSE : info@cremerconsulting.com



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

SOUSSION DES ARTICLES

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal).

Elle attesterà que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.

PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade. Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

ARTICLES

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article teach us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

- Coordonnées des auteurs

Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)

- Cas cliniques

Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

DROITS D'AUTEUR

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à s'appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

Pour les articles de recherche, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

www.louvainmedical.be



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans
Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles
Belgique

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Responsable éditorial
isabelle.istasse@uclouvain.be