

**MAI-JUIN 2024**

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



**Louvain  
médical**

**Onco-Hématologie : tour d'horizons**

**Rhumatologie : aujourd'hui et demain**

**Crise hospitalière et formation  
des médecins spécialistes**

**Ama Contacts - Alcool et maladie alcoolique**

▼ 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 notable :** 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 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 [comprenant : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. **Peu fréquent :** Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, 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 oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du sémaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le sémaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le sémaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du sémaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec sémaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque :** Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.nodifierneffectindesirable.be](http://www.nodifierneffectindesirable.be). **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments et de la Direction de la santé - [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.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®

## semaglutide tablets



**Rybelsus® réduit plusieurs facteurs de risque cardiométabolique\* chez les personnes atteintes de diabète de type 2<sup>1-8</sup>**



**L'efficacité d'un GLP-1 RA\*\* dans un comprimé par jour !<sup>1,7</sup>**

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 [comprenant : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le sémaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, vertiges. **Peu fréquent :** Hypersensibilité [terme groupé couvrant également les effets indésirables liés à l'hypersensibilité tels que les éruptions cutanées et l'urticaire], augmentation de la fréquence cardiaque, éruption, retard de la

table.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments et de la Direction de la santé - [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.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. Pratley R et al. Lancet 2019; 394:39–50. 5. Aroda VR et al. Diabetes Care 2019; 42:1724–32. 6. Zimman B et al. Diabetes Care 2019; 42:2262–2271. 7. Thethi TK et al. Diabetes Obes Metab 2020; 22:1263–1277. 8. Mensozon O et al. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):172.

\* Rybelsus® demonstrated a numerical reduction in MAACE events (-21%)<sup>1,2</sup>, VLDL cholesterol<sup>1,3,4</sup>, triglycerides<sup>1,7</sup>, systolic blood pressure<sup>1,5</sup> and a significant reduction in HbA<sub>1c</sub><sup>1,6</sup>, body weight<sup>1,2,4,7</sup>, waist circumference<sup>6,8</sup> and inflammation (hsCRP)<sup>1,3,5,8</sup> vs placebo.

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

Pour plus d'information, contactez Novo Nordisk : [info.nbelux@novonordisk.com](mailto:info.nbelux@novonordisk.com)

BE23RYB00154 – NOV 2023



## 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](http://www.louvainmedical.be)

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> 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](mailto: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](http://www.louvainmedical.be)

# SOMMAIRE

MAI-JUIN 2024

## HÉMATOLOGIE - ONCOLOGIE

### La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en pratique, quoi de neuf en 2024 ?

Sarah Bailly, Marie-Christiane Vekemans, Eric Van Den Neste ..... 316

### La révolution des CAR T-cells en hématologie, et leurs aspects pratiques

Guillaume Dachy, Xavier Poiré, Eric Van Den Neste, Sarah Bailly ..... 323

### Les néoplasies myéloprolifératives : de la pratique clinique... à de futures thérapies curatives ?

Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu ..... 330

### Quel est le meilleur donneur de moelle en 2023 ?

Xavier Poiré, Guillaume Dachy ..... 337

### Syndromes myélodysplasiques, quelles nouvelles ?

Marie-Christiane Vekemans ..... 340

### Innovations dans la prise en charge du myélome multiple en 2024 : le rôle incontournable de l'immunothérapie

Marie-Christiane Vekemans ..... 347

### L'hémato-oncologie pédiatrique : une spécialité à part entière

Gabriel Levy, Cécile Boulanger, Bénédicte Brichard, Manon Le Roux, Maelle de Ville de Goyet, An Van Damme ..... 353

### Le parcours d'un patient porteur d'un adénome hypophysaire : du diagnostic à la chirurgie

Loïc de Nijs, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou, Edward Fomekong ... 360

### La perception du risque du carcinome canalaire in situ et ses conséquences cliniques et sociétales

Nadia Vonèche, Julia Riggi, Christine Galant, Martine Berlière, Mieke Van Bockstal .... 369

# SOMMAIRE

MAI-JUIN 2024

## RHUMATOLOGIE

### CONGRÈS DE PRINTEMPS DE MÉDECINE GÉNÉRALE UCLouvain-ECU-CAMG

#### Douleur articulaire en médecine générale : quelle stratégie pour la prescription d'examens d'imagerie médicale ?

Thomas Paul-Emile Kirchgesner..... 376

#### Comment démêler l'écheveau des tests auto-immunitaires ?

Farah Tamirou..... 379

#### Le traitement des arthrites en 2024

Patrick Durez..... 382

#### La rhumatologie de demain

Frédéric A. Houssiau..... 387

#### La clinique des arthralgies et son diagnostic différentiel

Stéphanie Dierckx..... 392

## OPINION

#### Crise hospitalière et menaces sur la formation des médecins spécialistes de demain : enjeux pour le Réseau Santé Louvain (RSL)..... 399

## AMA CONTACT 129

Focus sur l'alcool et la maladie alcoolique..... 402

## HÉMATOLOGIE - ONCOLOGIE

### La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en pratique, quoi de neuf en 2024 ?

Sarah Bailly, Marie-Christiane Vekemans, Eric Van Den Neste

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 316 - 322*

La leucémie lymphoïde chronique est le sous-type de leucémie le plus fréquent, représentant plus du tiers des cas des leucoses en Belgique. Ces dernières années ont été marquées par une impressionnante progression du panel des traitements disponibles pour les patients et les cliniciens. Nous sommes en effet à l'aire des thérapies ciblées et des immunothérapies, reléguant la chimiothérapie à de très rares situations. Ces nouveaux traitements offrent de belles perspectives en termes de survie sans progression et de qualité de vie pour les patients, mais les exposent à de nouveaux profils de toxicités que les cliniciens du quotidien doivent maîtriser. Cet article a pour objectif d'offrir aux praticiens une mise à jour condensée de ce qu'il faut savoir sur la prise en charge de cette pathologie en 2024.

### Les néoplasies myéloprolifératives : de la pratique clinique... à de futures thérapies curatives

Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 330 - 336*

Les néoplasies myéloprolifératives classiques *BCR::ABL1*-*negatives* regroupent la maladie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose. Elles se développent suite à une prolifération clonale d'une cellule souche hématopoïétique qui a acquis une mutation driver. Ce sont des maladies chroniques qui se manifestent par des symptômes repris dans le score MPN-10, des thromboses ou plus rarement des hémorragies. Ces pathologies peuvent évoluer en myélofibrose ou en phase blastique dont le pronostic est réservé. Le diagnostic requiert la biopsie médullaire. Les traitements de 1<sup>re</sup> ligne sont basés sur de l'aspirine à faible dose, des saignées dans la maladie de Vaquez, une anticoagulation et une cytoréduction par Hydrea dans certaines situations. Les traitements de la myélofibrose incluent l'allogreffe à visée curative ou des inhibiteurs de JAK2 pour limiter les symptômes et la taille de la rate. Les progrès récents de la recherche dans la compréhension de la protéine mutée ont permis le développement de nouveaux traitements visant à éradiquer les cellules mutées (anticorps monoclonal humain, anticorps bi-spécifique). Ces traitements ciblés prometteurs sont en cours d'essai clinique.

### Syndromes myélodysplasiques, quelles nouvelles ?

Marie-Christiane Vekemans

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 340 - 346*

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent un ensemble très hétérogène de désordres myéloïdes caractérisés par une hématopoïèse clonale inefficace responsable de cytopénies et un risque accru de transformation en leucémie myéloïde aigue. S'ils concernent principalement des sujets de plus de 60 ans, leurs pronostics dépendent essentiellement de leurs caractéristiques cytogénétiques et moléculaires. Deux tiers des patients présentent, au diagnostic, une maladie de faible risque. Chez ces derniers, le but du traitement est d'améliorer les cytopénies pour lesquels de nouveaux traitements sont maintenant disponibles pour améliorer les cytopénies, en particulier pour l'anémie, et plusieurs essais prometteurs ciblant le clone ou l'inflammation sont en cours.

Chez les patients à haut risque, même si la greffe de cellules souches hématopoïétiques reste la seule option curative, les agents hypométhylants restent le standard de traitement mais ne sont malheureusement pas curatifs. Nous attendons toujours la première percée thérapeutique qui permettra de modifier le devenir de ces patients. Trois essais de phase 3, actuellement en phase de recrutement, portent cet espoir, associant un agent hypométhylant avec le venetoclax, le sabatolimab ou le tamibarotene.

## Innovations dans la prise en charge du myélome multiple en 2024 : le rôle incontournable de l'immunothérapie

Marie-Christiane Vekemans

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 347 - 352*

Ces dernières années, l'introduction de nouvelles thérapeutiques, principalement les anticorps monoclonaux tels que le daratumumab et l'isatuximab, a permis de révolutionner la prise en charge des patients atteints de myélome multiple. Cependant, le myélome reste une maladie incurable, et les patients réfractaires aux différentes classes thérapeutiques que sont les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux ont un pronostic particulièrement réservé, justifiant le développement de nouvelles voies de traitement. Le développement récent de nouvelles approches immunothérapeutiques telles que les anticorps monoclonaux conjugués, les anticorps bispécifiques et les cellules CAR T marque un tournant pour ces patients lourdement prétraités, et révolutionne leur devenir. Nous revoyons l'apport de ces différentes thérapies dans le paysage thérapeutique actuel.

## L'hémato-oncologie pédiatrique : une spécialité à part entière

Gabriel Levy, Cécile Boulanger, Bénédicte Brichard, Manon Le Roux, Maëlle de Ville de Goyet, An Van Damme

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 353 - 359*

L'hémato-oncologie pédiatrique prend en charge les cancers survenant chez les patients de la naissance à l'âge de 16 ans. Du fait de la faible prévalence de ces pathologies (1% des cancers), elle ne se concentre que sur la prise en charge de maladies rares.

Les cancers pédiatriques représentent plus de 60 entités différentes dont la fréquence varie en fonction de l'âge des enfants. En nombre absolu et tous âges confondus, les tumeurs malignes hématologiques sont les plus fréquentes (39% chez les 0-14ans, dont 27% de leucémies et 12% de lymphomes), suivies des tumeurs du système nerveux central (27%). Si leur histologie peut être similaire aux néoplasies de l'adulte, la physiopathologie des cancers pédiatriques est cependant différente, ainsi que les facteurs y prédisposant.

La prise en charge des tumeurs pédiatriques, réservée aux centres tertiaires, est pluridisciplinaire et vise au traitement de la pathologie, mais aussi au maintien de l'enfant dans le cadre familial, scolaire et social. Du fait de taux de survie dépassant les 80%, elle s'intéresse aussi aux effets secondaires à long terme des traitements, ainsi qu'à leur prévention et prise en charge.

Encouragés par des études internationales, les spécialistes en oncologie pédiatrique cherchent de nos jours à travailler de concert avec leurs collègues d'oncologie adulte pour le traitement de la population des adolescents et jeunes adultes, de 16 à 35, une population aux pathologies et besoins spécifiques, tant sur le plan social que thérapeutique.

## Le parcours d'un patient porteur d'un adénome hypophysaire : du diagnostic à la chirurgie

Loïc de Nijs, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou, Edward Fomekong

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 360 - 368*

Les adénomes hypophysaires, récemment renommés tumeurs neuroendocrines pituitaires selon la classification de l'OMS publiée en 2017, comptent parmi les deux types de tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes. Leur prévalence est estimée à 1 personne pour 1110.

La première étape de leur prise en charge consiste en une évaluation endocrinienne complète afin de détecter une hypersécrétion hormonale ou une insuffisance hypophysaire. Une IRM de haute résolution respectant un protocole précis permettra ensuite de localiser au mieux la tumeur hypophysaire et d'apprécier son éventuelle extension extra-sellaire. Chaque dossier est discuté au cours de notre concertation multidisciplinaire hebdomadaire afin de proposer la meilleure option thérapeutique au patient.

La première ligne de traitement est chirurgicale, par voie transnasale transsphénoïdale, excepté pour les microprolactinomes qui répondent très bien aux agonistes dopaminergiques pris par voie orale comme la cabergoline. Dans les centres d'expertise tels que

le nôtre, une normalisation des taux sanguins de l'hormone hypersécrétée est obtenue chez 50 à 90% des patients. En cas d'échec ou de récurrence, une seconde chirurgie ou une radiothérapie peut être proposée. Certaines tumeurs neuroendocrines pituitaires, en particulier les microadénomes non fonctionnels, pourraient simplement être surveillées par la réalisation d'IRM successives.

## La perception du risque du carcinome canalaire in situ et ses conséquences cliniques et sociétales

Nadia Vonèche, Julia Riggi, Christine Galant, Martine Berlière, Mieke Van Bockstal

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 369 - 375*

L'incidence du carcinome canalaire in situ (CCIS) s'est considérablement majorée depuis l'implémentation des programmes de dépistage mammographique organisés dans la population générale. A l'heure actuelle, tous les CCIS sont traités chirurgicalement, bien qu'on suppose qu'une majorité d'entre eux soit indolents. Les difficultés à discerner les lésions à risque d'invasion ont probablement conduit au sur-traitement pour de nombreuses patientes et entraîné une confusion quant au risque de développer une maladie invasive ou de mourir d'un cancer du sein. Cette perception erronée du risque génère un stress psychologique démesuré chez ces patientes. Afin d'améliorer leur qualité de vie, il est nécessaire d'approfondir nos connaissances sur l'évolution des CCIS mais aussi la communication entre médecins et patients. Certains auteurs remettent même en cause la terminologie existante : sommes-nous toujours autorisés à appeler un CCIS un « cancer » ?

Pour ce faire, de nouvelles recherches focalisées sur des aspects moléculaires, génétiques et micro-environnementaux de la progression du CCIS vers le cancer du sein invasif devront être initiées. L'identification de biomarqueurs fiables permettra d'une part de développer des modèles de prédiction du risque précis et spécifiques au CCIS afin de transformer les pratiques en procédant à une désescalade thérapeutique. D'autre part, cela permettrait de développer des outils de communication et de support à la décision qui permettrait de recentrer la prise en charge sur les besoins du patient.

## RHUMATOLOGIE - CONGRÈS DE PRINTEMPS DE MÉDECINE GÉNÉRALE UCLouvain-ECU-CAMG

### Douleur articulaire en médecine générale : quelle stratégie pour la prescription d'examen d'imagerie médicale ?

Thomas Paul-Emile Kirchgessner

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 376 - 378*

La demande croissante en examens d'imagerie médicale en Belgique est confrontée à de nombreux défis tels qu'un nombre limité de machines, notamment en IRM, une pénurie de personnel qualifié et des difficultés de financement. La rationalisation de la prescription d'examen d'imagerie est plus que nécessaire, reposant sur l'évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque et une bonne connaissance des forces et des limites de chaque technique d'imagerie par les médecins prescripteurs. La radiographie reste l'examen de choix pour le bilan initial des pathologies osseuses ou articulaires des membres. L'échographie est un excellent examen non irradiant pour l'étude des tissus mous superficiels et périarticulaires notamment pour les tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule, l'appareil extenseur du genou et les ligaments et tendons de la cheville. Pour la mise au point des douleurs de la colonne vertébrale, le médecin prescripteur recherchera la présence de signes d'alerte (« red flags ») qui guideront la réalisation des examens d'imagerie.

### Comment démêler l'écheveau des tests auto-immunitaires ?

Farah Tamirou

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 379 - 381*

Les auto-anticorps antinucléaires (AAN) sont fréquemment recherchés, mais leur interprétation peut être complexe, surtout lorsque leur demande est motivée par un tableau clinique inhabituel ; leur détection s'avérant alors souvent fortuite avec la difficulté de se retrouver face à un résultat étiqueté de « positif ». Cet article vise à examiner le rôle du dosage des AAN en pratique clinique et leur signification en fonction du contexte du patient.

## Le traitement des arthrites en 2024

Patrick Durez

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 382 - 386*

À l'occasion de la journée d'enseignement continu organisée par l'ECU-UCL le 25 mai 2024, l'auteur vous résume l'approche thérapeutique des arthrites en 2024 en parcourant les traitements pharmacologiques classiques et les nouvelles approches ciblées par les agents biologiques et les inhibiteurs des JAK Kinases.

## La rhumatologie de demain

Frédéric A. Houssiau

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 387 - 391*

À l'occasion de la journée d'enseignement continu organisée par l'ECU-UCL le 25 mai 2024, l'auteur tente de prédire l'évolution de la rhumatologie en insistant sur la disparition de la sémiologie rhumatismale actuelle, l'émergence de nouvelles maladies (notamment d'origine environnementale), les contributions de la médecine des systèmes (network medicine) et l'avènement de thérapies cellulaires.

## La clinique des arthralgies et son diagnostic différentiel

Stéphanie Dierckx

*Louvain Med 2024; 143 (05-06) : 392 - 398*

À l'occasion de la journée d'enseignement continu organisée par l'ECU-UCL le 25 mai 2024, l'auteur tente de dégager quelques éléments cliniques ou paracliniques à rechercher pour orienter le diagnostic différentiel des arthralgies et détailler brièvement les types de rhumatisme les plus fréquemment rencontrés ou à ne pas méconnaître.



imbruvica® + venetoclax  
(ibrutinib)

THE ONLY  
ALL-ORAL,  
CHEMO-FREE,  
FIXED-DURATION  
THERAPY  
IN 1L CLL<sup>1-4\*</sup>

imbruvica®

+ venetoclax

NOW  
REIMBURSED!

References:

1. SmPC Imbruvica; 2. SmPC Venetoclax; 3. Kater AP, et al. NEJM Evidence, 2022; doi: 10.1056/EVIDoa2200006; 4. Tam S, et al. Blood 2022; 139 (22): 3278-3289.

\* CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia

pharmacyclics®  
An AbbVie Company

janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson



# La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en pratique, quoi de neuf en 2024 ?

Sarah Bailly<sup>1</sup>, Marie-Christiane Vekemans<sup>1</sup>, Eric Van Den Neste<sup>1</sup>

## THE MANAGEMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN CLINICAL PRACTICE: WHAT IS NEW IN 2024?

Chronic lymphocytic leukemia is the most common leukemia subtype, accounting for over one-third of leukemia cases in Belgium. Recent years have seen a significant expansion in the treatment range available to patients and clinicians. Today, we live in an era of targeted therapies and immunotherapies, relegating chemotherapy to very rare situations. These new treatments were shown to offer excellent prospects in terms of progression-free survival and quality of life for patients, but they have also introduced new toxicity profiles that clinicians must manage. This article sought to provide physicians with a condensed update on what they need to know about managing this disease in 2024.

### KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukemia, targeted and supportive therapies

**La leucémie lymphoïde chronique est le sous-type de leucémie le plus fréquent, représentant plus du tiers des cas des leucoses en Belgique. Ces dernières années ont été marquées par une impressionnante progression du panel des traitements disponibles pour les patients et les cliniciens. Nous sommes en effet à l'aire des thérapies ciblées et des immunothérapies, reléguant la chimiothérapie à de très rares situations. Ces nouveaux traitements offrent de belles perspectives en termes de survie sans progression et de qualité de vie pour les patients, mais les exposent à de nouveaux profils de toxicités que les cliniciens du quotidien doivent maîtriser. Cet article a pour objectif d'offrir aux praticiens une mise à jour condensée de ce qu'il faut savoir sur la prise en charge de cette pathologie en 2024.**

## LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE : INCIDENCE, DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL

La leucémie lymphoïde chronique, ou LLC, est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B matures clonaux dans le sang, la moelle, et les organes lymphoïdes (ganglions, rate).

En 2023, l'incidence aux Etats-Unis était estimée à 18740 nouveaux cas par an, et près de 4500 décès (1,2). Il s'agit d'une maladie touchant préférentiellement les personnes âgées, avec un âge médian de 72 ans au diagnostic. On retrouve une prédominance masculine ainsi que dans la population caucasienne (3).

Le diagnostic de LLC repose sur la mise en évidence dans le sang périphérique d'une population B clonale, avec

au minimum 5000 cellules clonales/ $\mu$ l, depuis au moins 3 mois. Morphologiquement, les cellules sont de petites tailles, rondes, avec un bord étroit de cytoplasme autour d'un noyau dense avec de la chromatine en motte. Des ombres de Gumprecht sont fréquemment visualisées.

Lorsque l'atteinte est uniquement ganglionnaire, avec un taux de cellules clonales circulantes  $<5000/\mu$ l, il s'agit plutôt d'un lymphome lymphocytaire, ou SLL. Quand une population clonale de phénotype LLC est décrite dans le sang, avec un nombre de lymphocytes clonaux inférieur à 5000/ $\mu$ l, sans symptômes et/ou masses ganglionnaires, on parle plutôt de MBL pour *monoclonal B lymphocytosis*. Le MBL est un statut pré-LLC, avec un risque de progression de l'ordre de 1% par an, et requiert une surveillance biologique annuelle.

La clonalité B kappa ou lambda des chaînes légères des immunoglobulines des lymphocytes doit être confirmée par une technique de cytométrie en flux. Les cellules de LLC expriment le CD5 (un antigène T), associé à des marqueurs B, notamment CD19, CD20 et CD23 (4). Pour le laborantin, il existe des scores associés à l'immunophénotypage, qui permettent de différencier la LLC d'autres syndromes lymphoprolifératifs B (ERIC and ESCCA, ou anciennement le score de Catovsky).

Le bilan initial comprend, outre une anamnèse détaillée et l'examen clinique, un examen sanguin avec immunophénotypage, une électrophorèse des protéines, un dosage de la beta2-microglobuline, une recherche d'hémolyse, les sérologies virales (hépatites et HIV). Un scanner ou un PET-scanner ne sont indiqués qu'en cas de suspicion de forte masse tumorale et/ou de transformation en lymphome agressif. L'examen médullaire n'est pas nécessaire en l'absence de cytopénies. Une caractérisation génétique de la LLC est également réalisée sur le sang périphérique (par FISH, caryotype et séquençage NGS).

La stadification des patients repose sur l'examen clinique et certaines analyses biologiques, via le système de Rai et/ou de Binet. A cela s'associent d'autres paramètres pronostiques, notamment le statut mutationnel des chaînes lourdes de la région variable des immunoglobulines (IgHV) et des anomalies génétiques de pronostic défavorables (concernant le gène TP53 ou ATM, ainsi que le caryotype lorsqu'il est complexe).

Les paramètres de la stadification pronostique CLL-IPI pour les patients non traités sont repris dans le tableau 1 (2).

La LLC est souvent diagnostiquée suite à la découverte fortuite d'une population sanguine B clonale. Lorsqu'elle devient symptomatique, les présentations cliniques sont variables, caractérisées par des masses ganglionnaires et/ou une splénomégalie douloureuse, des cytopénies centrales ou de causes immunes ou encore des symptômes constitutionnels. Les indications de traitement restent inchangées, elles sont reprises dans le tableau 2 (2).

**TABLEAU 1. STADIFICATION PRONOSTIQUE CLL-IPI DES PATIENTS NON TRAITÉS**

Variable		HR (Hazard ratio)	Grade	
17p del/TP53 mut	Non ou oui	4,2	4	
IgHV	Muté ou non-muté	2,6	2	
β2 microglobuline	≤ ou > 3,5 mg/dl	2	2	
Stade	Rai 0 vs 1-4 Binet A vs B-C	1,6	1	
Age	≤ ou > 65ans	1,7	1	
Groupe à risque		%	Risque de traitement à 5 ans	Survie globale à 5 ans
Faible	0-1	47	80%	94%
Intermédiaire	2-3	33	47%	91%
Elevé	4-6	18	29%	68%
Très élevé	7-10	3	19%	21%

**TABLEAU 2. INDICATIONS DE TRAITEMENT**

Indications de traitement	
Symptômes relatifs à la maladie	-Fatigue sévère (ECOG ≥ 2) -Sudations nocturnes -Perte de poids non intentionnelle, de plus de 10% en 6 mois -Fièvre prolongée sans infection (>2semaines)
Maladie progressive, symptomatique ou forte masse tumorale*	-Splénomégalie rapidement progressive et/ou >6 cm du rebord costal -Adénomégalies de >10cm -Doublement de la lymphocytose en <6mois -Dysfonction d'organe liée à la maladie
Cytopénies progressives**	-Plaquettes <100,000/μl -Hb<10 g/dl -Neutrophiles <1000/μl
Cytopénies auto-immunes réfractaires aux stéroïdes	-PTI -AIHA -Syndrome d'Evans -Autres complications immunes

\* La lymphocytose absolue n'est pas un critère de traitement en l'absence de leucostase (ce qui est très rare avec la LLC)  
\*\* Certains patients avec des cytopénies stables peuvent être observés, il faut également exclure les autres causes de cytopénies

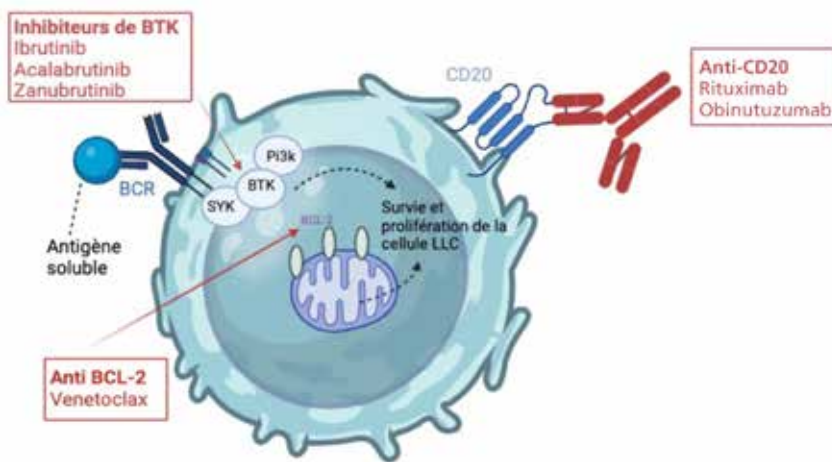
## TRAITER UN PATIENT ATTEINT DE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE EN 2024

Le panel des traitements disponibles a énormément évolué ces dernières années, en Belgique notamment. La chimiothérapie qui était le gold standard il y a quelques années encore, a presque totalement laissé sa place à des thérapies ciblées et immunothérapies. Chaque traitement offre des modalités de prises différentes, et expose le patient à des risques d'effets secondaires différents. Le choix du traitement repose sur certains paramètres liés au patient (comme son âge, ses comorbidités) mais également sur les caractéristiques de la maladie (statut mutationnel IgVH, présence de mutations de mauvais pronostic à risque de chimiorésistance telles que la del 17p et/ou

les mutations du gène TP53). Certaines molécules sont données en monothérapie, d'autres en association, selon le design des différentes études à l'origine de leurs approbations. Il en est de même pour les durées de prises, qui peuvent être sur le long cours (par exemple avec les BTKi en monothérapie) ou pour une durée de prise définie (par exemple avec le Venetoclax en association avec les anti-CD20, ou encore la chimiothérapie).

L'année 2024 offre de belles perspectives pour les patients belges suite à l'obtention de plusieurs nouveaux remboursements : celui du Zanubrutinib, de l'association Obinutuzumab-Venetoclax et de l'association Ibrutinib-Venetoclax en première ligne de traitement. Les mécanismes d'actions de ces molécules sont schématisés dans la figure 1.

FIGURE 1. TRAITEMENTS CIBLÉS : MÉCANISMES D'ACTION SCHÉMATISÉS SUR UNE CELLULE DE LLC



Les modalités de traitements possibles et remboursés en Belgique sont reprises dans les figures 2 et 3 (31). Les caractéristiques des thérapies orales sont reprises dans le tableau 3.

FIGURE 2. TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE EN BELGIQUE EN 2024

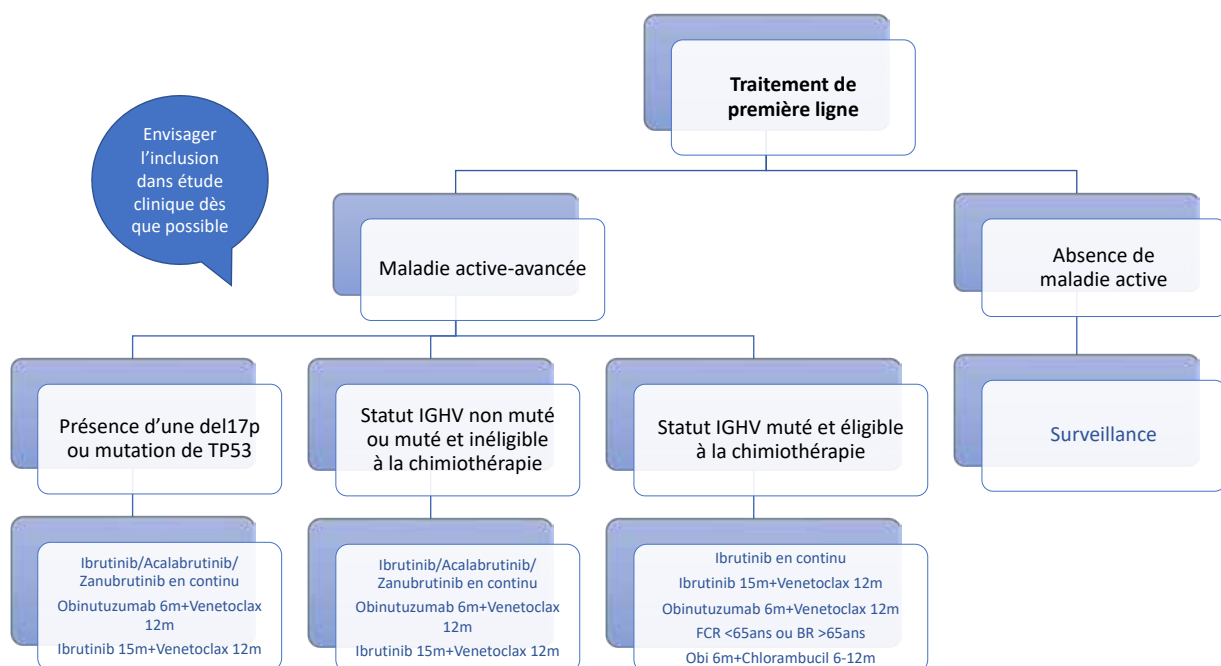


FIGURE 3. TRAITEMENTS À PARTIR DE LA SECONDE LIGNE EN BELGIQUE EN 2024

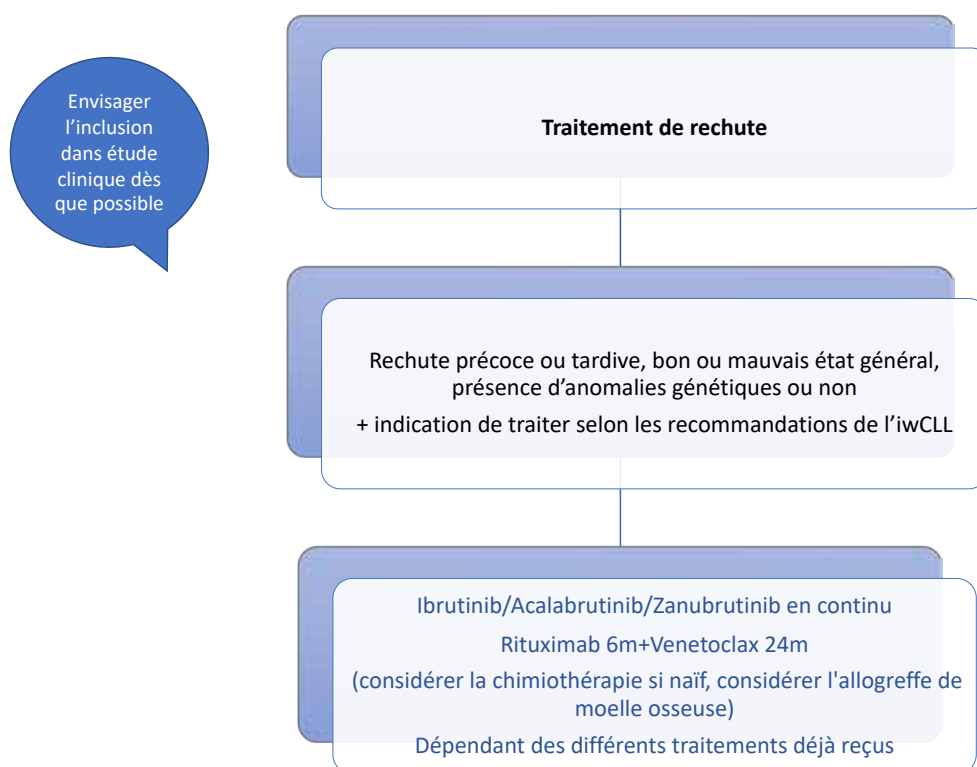


TABLEAU 3. CARACTÉRISTIQUES DES TRAITEMENTS ORAUX DE LA LLC

Type de molécules	Molécules	Modalités de prise	Principaux effets secondaires		Ce qu'il faut surveiller
<b>BTKi = Inhibiteurs oraux de la tyrosine kinase de Bruton</b>	<b>Ibrutinib</b>	420mg 1x/j en continu	HTA FA Hémorragies Pneumonies Neutropénie Thrombopénie Anémie	Diarrhées Nausées Douleurs musculaires Arthralgies Fatigue Rash cutané	Interactions médicamenteuses :CYP3A4 Vérifier systématiquement.  Surveillance de la tension artérielle et du rythme cardiaque – adresser en cardiologie en cas de complications.  Prise en charge rigoureuse des infections.
	<b>Acalabrutinib</b>	100mg 2x/j en continu	HTA FA (< Ibrutinib) Hémorragies Pneumonies Neutropénie Thrombopénie Anémie	Céphalées Nausées Douleurs musculaires Fatigue Rash cutané	Risques hémorragiques : stopper 3 jours avant une chirurgie mineure, 7 jours avant une procédure majeure. Considérer le risque-bénéfice des anticoagulants et anti-agrégants. Surveillance de la thrombopénie.
	<b>Zanubrutinib</b>	160mg 2x/j ou 320mg 1x/j en continu	HTA FA (< Ibrutinib) Saignements Pneumonies Neutropénie Rash cutané	Infections respiratoires Diarrhées Nausées Constipation	Lymphocytose : une augmentation initiale de la lymphocytose est normale au moment de l'initiation du traitement et ne correspond pas à une progression de la maladie.
<b>Inhibiteur oral de BCL-2</b>	<b>Venetoclax</b>	Schéma de ramp-up initial puis en continu à la dose de 400mg/j durant 12 à 24 mois en fonction des schémas	Neutropénie Anémie Thrombopénie Infections respiratoires Rash cutané Hyperglycémie	Diarrhées Nausées Fatigue Douleurs musculaires Syndrome de lyse tumorale	Interactions médicamenteuses : CYP3A4 Vérifier systématiquement.  Prévention de la lyse tumorale. Surveillance des cytopénies. Prise en charge rigoureuse des infections.

## QUE RETENIR PAR AILLEURS ?

Le Rituximab et le Gazyvaro sont des anticorps monoclonaux qui ciblent le CD20 exprimés par la cellule de LLC. Ils peuvent être responsables de syndrome de lyse tumorale et de réactions infusionnelles à la première perfusion. De par la lymphopénie qu'ils induisent, ils sont également associés à un risque majoré d'infections.

Les BTKi sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur B. En monothérapie, ils sont donnés en continu jusqu'à intolérance et/ou progression. Les molécules disponibles se

distinguent notamment par leur spécificité pour le récepteur BTK et leurs différents effets « off target ».

Il existe des mutations de résistances connues pour les BTKi et le Venetoclax, celles-ci peuvent être recherchées sur le sang du patient en cas de signes d'échappement.

Les schémas de chimiothérapie encore utilisés dans certaines situations sont le FCR (pour Fludarabine-Cyclophosphamide et Rituximab), le BR (pour Bendamustine-Rituximab) et le Leukeran, généralement associé avec le Gazyvaro.

## TRAITEMENTS DE SUPPORT DE LA LLC

TABLEAU 4. TRAITEMENTS DE SUPPORT

Autres traitements de support	Recommandations
Prophylaxies infectieuses	-Aciclovir en prévention de l'herpes et du zona : pour les patients traités. -Bactrim en prévention de la pneumonie à Pneumocystis Jiroveci : surtout en cas de chimiothérapie, en tout cas en cas de lymphopénie T CD4.
Vaccinations	-Eviter les vaccins vivants. -La réponse vaccinale est connue pour être diminuée chez les patients souffrant de LLC. -Vaccination anti-grippe annuelle. -Vaccination anti-Pneumococcique (par exemple : PCV20 (Apexxnar®) 1x puis PPV23 (Pneumovax 23®) tous les 5ans. -Envisager le vaccin anti-HZV (Shingrix® remboursé en Belgique chez les patients traités dans les 5 ans). -Vaccination anti-COVID19 recommandée chez tous les patients souffrant de LLC.
Immunoglobulines	Substitution en gammaglobulines en cas d'infections sévères et/ou répétées associées à une hypogammaglobulinémie. Dose : 0,3-0,5 g/Kg 1x/mois en IV, ou formes sous-cutanées hebdomadaires.
Support transfusionnel	Transfusions selon les standards du centre. Irradiation des produits sanguins en cas de traitement par les analogues des purines.
COVID19	Traitement par Paxlovid à envisager dans les 5 jours des symptômes (sous réserve des potentielles interactions médicamenteuses).
Complications auto-immunes	Rechercher les complications auto-immunes en cas de cytopénies (réticulocytes, haptoglobine, coombs direct, parvovirus B19, HZV, médullogramme, etc.). Traitements proposés : corticostéroïdes, Rituximab, Immunoglobulines, splénectomie, eltrombopag ou romiplostin, BTKi si réfractaires.
Screening oncologique	Les patients souffrant de LLC sont plus à risque de développer des cancers, incluant les cancers cutanés de types mélanomes et non-mélanomes. Une surveillance annuelle en dermatologie est préconisée. Les screening standards pour le cancer du sein, du col de l'utérus, du colon et de la prostate doivent être réalisés.

## PERSPECTIVES POUR L'AVENIR

De nombreux challenges persistent encore pour l'avenir. Quelle est la meilleure séquence pour ces différents traitements ? Actuellement, les décisions thérapeutiques se font au cas par cas en fonction des caractéristiques et/ou préférences du patient, du clinicien et de la maladie. Certaines études comparatives entre les différents schémas sont en cours, et pourront peut-être nous permettre de mieux affiner nos décisions thérapeutiques.

Il reste également la question des patients doubles réfractaires aux BTKi et au Venetoclax, de la meilleure prise en charge des LLC transformées en lymphomes agressifs (ou syndrome de Richter) dont le pronostic reste très défavorable. D'autres molécules sont en cours d'investigations et offrent de réelles perspectives pour le futur proche. Il s'agit notamment des traitements par CAR-T cells, des anticorps bispécifiques, des anti-BCL2 de nouvelles générations, ou encore des inhibiteurs réversibles de BTK.

## RÉFÉRENCES

- Chronic Lymphocytic Leukemia—Cancer Stat Facts. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (accessed on 9 October 2022).
- Hallek, M.; Al-Sawaf, O. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2022 Update on Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Am. J. Hematol.* 2021 ; 96, 1679–1705. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Tambaro, F.P.; Wierda, W.G. Tumour Lysis Syndrome in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia Treated with BCL-2 Inhibitors: Risk Factors, Prophylaxis, and Treatment Recommendations. *Lancet Haematol.* 2020 ; 7, e168–e176. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Burger, J.A.; Barr, P.M.; Robak, T.; Owen, C.; Ghia, P.; Tedeschi, A.; Bairey, O.; Hillmen, P.; Coutre, S.E.; Devereux, S.; *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of First-Line Ibrutinib Treatment for Patients with CLL/SLL: 5 Years of Follow-up from the Phase 3 RESONATE-2 Study. *Leukemia.* 2019 ; 34, 787–798. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
- Wang, E.; Mi, X.; Thompson, M.C.; Montoya, S.; Notti, R.Q.; Afaghani, J.; Durham, B.H.; Penson, A.; Witkowski, M.T.; Lu, S.X.; *et al.* Mechanisms of Resistance to Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386, 735–743. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1. 2024. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-etail?category=1&id=1478>.
- Montserrat, E.; Marques-Pereira, J.P.; Rozman, C.; Ballesta, A.M.; Aguilar, J.L.; Elena, M. Serum Beta-2 Microglobulin in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Clin. Lab. Haematol.* 1982 ; 4, 323–325. [Google Scholar] [CrossRef]
- Hallek, M.; Wanders, L.; Ostwald, M.; Busch, R.; Senekowitsch, R.; Stern, S.; Schick, H.-D.; Kuhn-Hallek, I.; Emmerich, B. Serum  $\beta_2$ -Microglobulin and Serum Thymidine Kinase Are Independent Predictors of Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia and Immunocytoma. *Leuk. Lymphoma.* 1996; 22, 439–447. [Google Scholar] [CrossRef]
- Autore, F.; Strati, P.; Innocenti, I.; Corrente, F.; Trentin, L.; Cortelezzi, A.; Visco, C.; Coscia, M.; Cuneo, A.; Gozzetti, A.; *et al.* Elevated Lactate Dehydrogenase Has Prognostic Relevance in Treatment-Naïve Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia with Trisomy 12. *Cancers.* 2019 ; 11, 896. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
- Barr, P.M.; Owen, C.; Robak, T.; Tedeschi, A.; Bairey, O.; Burger, J.A.; Hillmen, P.; Coutre, S.E.; Dearden, C.; Grosicki, S.; *et al.* Up to 8-Year Follow-up from RESONATE-2: First-Line Ibrutinib Treatment for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood Adv.* 2022; 6, 3440–3450. [Google Scholar] [CrossRef]
- Hallek, M.; Cheson, B.D.; Catovsky, D.; Caligaris-Cappio, F.; Dighiero, G.; Döhner, H.; Hillmen, P.; Keating, M.; Montserrat, E.; Chiorazzi, N.; *et al.* iwCLL Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response Assessment, and Supportive Management of CLL. *Blood.* 2018; 131, 2745–2760. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
- Early Intervention in Asymptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia—Hematology & Oncology. Available online: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/february-2021/early-intervention-in-asymptomatic-chronic-lymphocytic-leukemia/> (accessed on 5 November 2022).
- Eichhorst, B.; Robak, T.; Montserrat, E.; Ghia, P.; Niemann, C.U.; Kater, A.P.; Gregor, M.; Cymbalista, F.; Buske, C.; Hillmen, P.; *et al.* Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021; 32, 23–33. [Google Scholar] [CrossRef]
- Desikan, S.P.; Venugopal, S.; Ferrajoli, A. BTK inhibitor selection for chronic lymphocytic leukemia: Which drug for which patient? *Expert Rev. Hematol.* 2022; 15, 403–409. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Hus, I.; Puła, B.; Robak, T. PI3K inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Current status and future perspectives. *Cancers.* 2022; 14, 1571. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Ahn, I.E.; Tian, X.; Wiestner, A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia with tp53 alterations. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383, 498–500. [Google Scholar] [CrossRef]
- Fakhri, B.; Andreadis, C. The role of acalabrutinib in adults with chronic lymphocytic leukemia. *Ther. Adv. Hematol.* 2021; 12, 204062072199055. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Delgado, J.; Josephson, F.; Camarero, J.; Garcia-Ochoa, B.; Lopez-Anglada, L.; Prieto-Fernandez, C.; Hennik, P.B.; Papadouli, I.; Gisselbrecht, C.; Enzmann, H.; *et al.* Efficacy of acalabrutinib for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist.* 2021; 26, 242–249. [Google Scholar] [CrossRef]
- Lewis, K.L.; Cheah, C.Y. Non-Covalent BTK Inhibitors—the New BTKids on the Block for B-Cell Malignancies. *J. Pers. Med.* 2021; 11, 764. [Google Scholar] [CrossRef]
- Brown, J.R.; Eichhorst, B.; Hillmen, P.; Jurczak, W.; Kaźmierczak, M.; Lamanna, N.; O'Brien, S.M.; Tam, C.S.; Qiu, L.; Zhou, K.; *et al.* Zanubrutinib or Ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388, 319–332. [Google Scholar] [CrossRef]
- Al-Sawaf, O.; Zhang, C.; Tandon, M.; Sinha, A.; Fink, A.-M.; Robrecht, S.; Samoylova, O.; Liberati, A.M.; Pinilla-Ibarz, J.; Opat, S.; *et al.* Venetoclax plus obinutuzumab versus Chlorambucil Plus obinutuzumab for previously untreated chronic Lymphocytic Leukaemia (cll14): Follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21, 1188–1200. [Google Scholar] [CrossRef]
- Tam, C.S.; Allan, J.N.; Siddiqi, T.; Kipps, T.J.; Jacobs, R.; Opat, S.; Barr, P.M.; Tedeschi, A.; Trentin, L.; Bannerji, R.; *et al.* Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax for First-Line Treatment of CLL: Primary Analysis of the CAPTIVATE FD Cohort. *Blood.* 2022, 139, 3278–3289. [Google Scholar] [CrossRef]
- Kater, A.P.; Owen, C.; Moreno, C.; Follows, G.; Munir, T.; Levin, M.-D.; Benjamini, O.; Janssens, A.; Osterborg, A.; Robak, T.; *et al.* Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022 ; 1. [Google Scholar] [CrossRef]
- Waggoner, M.; Katsetos, J.; Thomas, E.; Galinsky, I.; Fox, H. Practical management of the Venetoclax-treated patient in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *J. Adv. Pract. Oncol.* 2022; 13, 400–415. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Kay, N.E.; Hampel, P.J.; Van Dyke, D.L.; Parikh, S.A. CLL Update 2022: A Continuing Evolution in Care. *Blood Rev.* 2022; 54, 100930. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Gribben, J.G. Practical Management of Tumour Lysis Syndrome in Venetoclax-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2019; 188, 844–851. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Burger, J.A. Integrating new therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Cancer J.* 2021; 27, 275–285. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- Michot, J.-M.; Ribrag, V. Pirtobrutinib Shows Evidence to Inaugurate a Third Generation of BTK Inhibitors. *Lancet.* 2021; 397, 855–857. [Google Scholar] [CrossRef]
- Reiff, S.D.; Muhowski, E.M.; Guinn, D.; Lehman, A.; Fabian, C.A.; Cheney, C.; Mantel, R.; Smith, L.; Johnson, A.J.; Young, W.B.; *et al.* Noncovalent Inhibition of C481S Bruton Tyrosine Kinase by



GDC-0853: A New Treatment Strategy for Ibrutinib-Resistant CLL. *Blood*. 2018; 132, 1039–1049. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

30. NEJM Journal Watch: Summaries of and Commentary on Original Medical and Scientific Articles from Key Medical

Journals. Available online: <https://www.jwatch.org/na53334/2021/05/20/third-generation-bruton-tyrosine-kinase-inhibitor>,

31. Janssens A, *et al.* BHS guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia anno 2023. *Belg J Hematol.*

---

## AFFILIATIONS

1. Département d'Hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique.

## CORRESPONDANCE

Dr Sarah Bailly  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Département d'hématologie adulte  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
[Sarah.bailly@saintluc.uclouvain.be](mailto:Sarah.bailly@saintluc.uclouvain.be)



# Brukinsa<sup>®</sup>

## zanubrutinib 80mg capsules

The first BTKi with 4 indications and the only one approved for MZL<sup>1-3</sup>

Please visit RIZIV-INAMI website for reimbursement conditions in WM and MZL<sup>3</sup>

<b>L1 &amp; R/R WM (ASPEN)</b>	<b>Oct 2022</b>	<b>L1 &amp; R/R CLL (SEQUOIA, ALPINE)</b>	<b>Dec 2023</b>	<b>R/R MZL (MAGNOLIA)</b>	<b>March 2024</b>	<b>R/R FL (ROSEWOOD)</b>	<b>Not reimbursed yet</b>
--------------------------------	-----------------	---	-----------------	---------------------------	-------------------	--------------------------	---------------------------

**BRUKINSA<sup>®</sup> (zanubrutinib) is reimbursed as monotherapy for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL):**

- in first line treatment for patients ineligible to a fludarabine-based treatment,<sup>3</sup>
- OR**
- having received at least one previous treatment.<sup>3</sup>

Reimbursement of Brukinsa<sup>®</sup> in CLL is based on SEQUOIA (Treatment-naïve) and ALPINE (Relapse/refractory). Key endpoints are highlighted below, for complete information please check the references and/or scan QR-code

### SEQUOIA - TREATMENT-NAÏVE CLL<sup>5</sup>

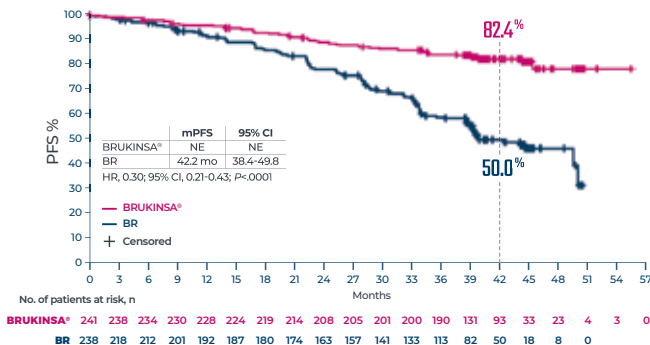
Cohort 1: Patients w/o del(17p) treated with Brukinsa<sup>®</sup> vs BR  
 Cohort 2: patients with del(17p) treated with Brukinsa<sup>®</sup>

### ALPINE - RELAPSE/REFRACTORY CLL<sup>4</sup>

Patients treated with Brukinsa<sup>®</sup> vs ibrutinib



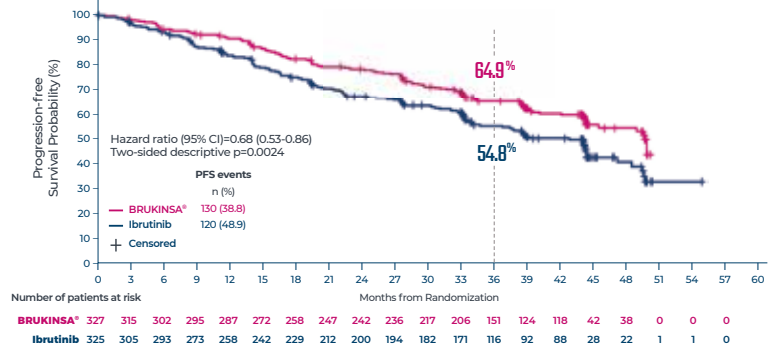
#### Extended follow-up of Cohort 1 (mFU: 43,7 months)<sup>5</sup>



**70% risk reduction in progression and/or deaths vs BR**

The estimated-PFS at 42 months was 79,4% for patients with del(17p)<sup>5</sup>

#### Extended follow-up (ITT) (mFU: 39 months)<sup>4</sup>



**32% risk reduction in progression and/or deaths vs ibrutinib**

PFS in High-Risk population (del(17p) and/or TP53) was 58,6% for Brukinsa<sup>®</sup> vs 41,3% for ibrutinib with a

**48% risk reduction of progression and/or death vs ibrutinib** (HR (95%CI)=0,52 (0,33-0,83))<sup>4</sup>

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

**BTKi:** Bruton Tyrosine kinase inhibitor; **R/R:** relapse/refractory; **WM:** waldenström's macroglobulinemia; **CLL:** chronic lymphocytic leukemia; **MZL:** marginal zone lymphoma; **FL:** follicular lymphoma; **w/o:** without, **BR:** bendamustine - rituximab; **mFU:** median follow-up; **NE:** Not Evaluable; **PFS:** progression free survival; **ITT:** intention to treat; **L1:** 1<sup>st</sup> line.

**References:**

- SmPC BRUKINSA<sup>®</sup> (zanubrutinib), November 2023; 2. www.cbip.be/fr, reviewed February 2024; 3. <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/ProductSearch>;
- Brown JR, et al. ASH 2023, #202, extended follow up ALPINE; 5. Munir T. et al., EHA 2023, abstract P639, extended follow-up of SEQUOIA study



Responsible editor: BeiGene Belgium  
 Address: Rue aux Laines 70, 1000 Bruxelles, Belgique

This material is intended for Health Care Professionals (HCPs) only

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

**NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** BRUKINSA 80 mg hard capsules **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each hard capsule contains 80 mg of zanubrutinib. **PHARMACEUTICAL FORM** Hard capsule. White to off-white opaque hard capsule of 22 mm in length, marked with "ZANU 80" in black ink. **THERAPEUTIC INDICATIONS** BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy. BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one prior anti-CD20-based therapy. BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). BRUKINSA in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment with this medicinal product should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. **Posology** The recommended total daily dose of zanubrutinib is 320 mg. The daily dose may be taken either once daily (four 80 mg capsules) or divided into two doses of 160 mg twice daily (two 80 mg capsules). Treatment with Brukina should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. *BRUKINSA in combination with obinutuzumab* Zanubrutinib must be administered orally before obinutuzumab infusion. The recommended dose is obinutuzumab 1,000 mg intravenously on Days 1, 8, and 15 of Cycle 1, and on Day 1 of every 28 day cycle from Cycles 2 to 6. At the discretion of the physician, obinutuzumab may be administered 100 mg on Day 1 and 900 mg on Day 2 of Cycle 1 instead of 1,000 mg on Day 1 of Cycle 1. Obinutuzumab maintenance (one infusion every two months for up to two years) may be prescribed. Refer to the obinutuzumab SmPC for additional dosing information, including premedication before each infusion. *Dose modifications for adverse reactions* Recommended dose modifications of zanubrutinib for Grade 3 or greater adverse reactions are provided in Table 1.

**Table 1: Recommended dose modifications for adverse reactions**

Adverse reaction	Adverse reaction occurrence	Dose modification (starting dose: 320 mg once daily or 160 mg twice daily)
≥ Grade 3 non-haematological toxicities	First	Interrupt BRUKINSA. Once toxicity has resolved to ≤Grade 1 or baseline: Resume at 320 mg once daily or 160 mg twice daily
Grade 3 febrile neutropenia	Second	Interrupt BRUKINSA. Once toxicity has resolved to ≤Grade 1 or baseline: Resume at 160 mg once daily or 80 mg twice daily
Grade 3 thrombocytopenia with significant bleeding		
Grade 4 neutropenia (lasting >10 consecutive days)	Third	Interrupt BRUKINSA. Once toxicity has resolved to ≤Grade 1 or baseline: Resume at 80 mg once daily
Grade 4 thrombocytopenia (lasting >10 consecutive days)	Fourth	Discontinue BRUKINSA

Asymptomatic lymphocytosis should not be regarded as an adverse reaction, and these patients should continue taking BRUKINSA. For dose modification of obinutuzumab for adverse reactions, refer to the SmPC of obinutuzumab. *Dose modifications for concomitant therapy* Dose modifications for use with CYP3A inhibitors or inducers:

**Table 2: Recommended dose modifications when co-administered with other medicinal products**

CYP3A	Co-administered medicinal product	Recommended dose
Inhibition	Strong CYP3A inhibitor (e.g., posaconazole, voriconazole, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg once daily
	Moderate CYP3A inhibitor (e.g., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruit juice, Seville oranges)	80 mg twice daily
Induction	Strong CYP3A inducer (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort). Moderate CYP3A inducer (e.g., bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin)	Avoid concomitant use; Consider alternative agents with less CYP3A induction

**Missed dose** A double dose should not be taken to make up for a forgotten dose. If a dose is not taken at the scheduled time, the next dose should be taken according to the normal schedule. **Special populations** **Elderly** No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥65 years). **Renal impairment** No dose modification is recommended in patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance (CrCl) ≥30 mL/min, estimated by Cockcroft-Gault). There is limited data on patients with severe renal impairment and end-stage renal disease (n=12). Patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) or on dialysis should be monitored for adverse reactions. **Hepatic impairment** Dose modifications are not needed in patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B). Patients with mild or moderate hepatic impairment were treated in BRUKINSA clinical studies. The recommended dose of BRUKINSA for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) is 80 mg orally twice daily. The safety of BRUKINSA has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. Monitor these patients closely for adverse events of BRUKINSA. **Paediatric population** The safety and efficacy of BRUKINSA in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available. **Method of administration** BRUKINSA is for oral use. The hard capsules can be taken with or without food. Patients should be instructed to swallow the capsules whole with water, and not to open, break or chew the capsules. **CONTRA-INDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS** Summary of the safety profile *Zanubrutinib monotherapy* The most commonly occurring adverse reactions (≥20%) of zanubrutinib monotherapy were upper respiratory tract infection<sup>‡</sup> (36%), bruising<sup>‡</sup> (32%), haemorrhage/haematoma<sup>‡</sup> (30%), neutropenia<sup>‡</sup> (30%), rash<sup>‡</sup> (25%), pneumonia<sup>‡</sup> (24%), diarrhoea (21%) and cough<sup>‡</sup> (21%). The most common Grade 3 or higher adverse reactions (>3%) of zanubrutinib monotherapy were neutropenia<sup>‡</sup> (21%), pneumonia<sup>‡</sup> (14%), hypertension<sup>‡</sup> (8%), thrombocytopenia<sup>‡</sup> (6%), anaemia (6%) and haemorrhage/haematoma<sup>‡</sup> (4%). Of the 1550 patients treated with zanubrutinib, 4.8% of patients discontinued treatment due to adverse reactions. The most frequent adverse reaction leading to treatment discontinuation was pneumonia<sup>‡</sup> (2.6%). Adverse reaction leading to dose reduction occurred in 5.0% of

patients. *Zanubrutinib in combination with obinutuzumab* The most commonly occurring adverse reactions (≥20%) of zanubrutinib in combination with obinutuzumab were thrombocytopenia<sup>‡</sup> (37%), neutropenia<sup>‡</sup> (31%) and fatigue<sup>‡</sup> (27%). The most common Grade 3 or higher adverse reactions (>3%) of zanubrutinib in combination with obinutuzumab were neutropenia<sup>‡</sup> (25%), thrombocytopenia<sup>‡</sup> (16%), pneumonia<sup>‡</sup> (15%) and anaemia (5%). Of the 143 patients treated with zanubrutinib in combination with obinutuzumab, 4.9% of patients discontinued treatment due to adverse reactions. The most frequent adverse reaction leading to treatment discontinuation was pneumonia<sup>‡</sup> (4.2%). Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 7.0% of patients. Platelet count decreased<sup>‡</sup> (based on laboratory values) was observed in 65% (all grade) and 12% (grade 3 or 4) patients receiving zanubrutinib in combination with obinutuzumab compared to 43% (all grade) and 11% (grade 3 or 4) in patients receiving obinutuzumab. All grade and grade 3 or 4 platelet counts decreased were reported for 39% and 7.8% patients who received zanubrutinib monotherapy. **Tabulated list of adverse reactions** The safety profile is based on pooled data from 1550 patients with B-cell malignancies, including patients with chronic lymphocytic leukaemia (N = 938), Waldenström macroglobulinemia (N = 249), mantle cell lymphoma (N = 140), marginal zone lymphoma (N = 93), follicular lymphoma (N = 59) and other types of B-cell malignancies (N = 71), treated with BRUKINSA in clinical studies with a median duration of exposure of 34.4 months. The safety profile of zanubrutinib in combination with obinutuzumab is based on ROSEWOOD study data from 143 patients with FL treated with BRUKINSA in combination with obinutuzumab with a median duration of exposure of 12.35 months. Adverse reactions in patients treated with BRUKINSA as monotherapy or in combination with obinutuzumab for B-cell malignancies are listed by system organ class and frequency grouping. Frequencies are defined as follows: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

**Adverse reactions of zanubrutinib monotherapy reported in clinical studies in patients with B-cell malignancies (n=1550).**

**MedDRA SOC:** MedDRA Terms (All Grades\* (%); Grade 3 or higher (%)). **Infections and infestations:** Upper respiratory tract infection<sup>‡</sup> (Very Common (36); 2); Pneumonia<sup>‡</sup> (Very Common (24); 14) ((Pneumonia (Very Common (15); 8), Lower respiratory tract infection (Common (5); <1); Urinary tract infection (Very Common (14); 2); Bronchitis (Common (1); <1); Hepatitis B reactivation (Uncommon (<1); <1). **Blood and lymphatic system disorders:** Neutropenia<sup>‡</sup> (Very Common (30); 21) ((Febrile neutropenia (Common (2); 2); Thrombocytopenia<sup>‡</sup> (Very Common (18); 6); Anaemia<sup>‡</sup> (Very Common (16); 6). **Nervous system disorder:** Dizziness<sup>‡</sup> (Very Common (12); <1). **Cardiac disorders:** Atrial fibrillation and flutter (Common (5); 2). **Vascular disorders:** Bruising<sup>‡</sup> (Very Common (32); <1) ((Contusion (Very Common (20); 0), Petechiae (Common (7); <1), Purpura (Common (5); <1), Echymosis (Common (3); <1); Haemorrhage/Haematoma<sup>‡</sup> (Very Common (30); 3) ((Haematuria (Very common (11); <1), Epistaxis (Common (8); <1), Gastrointestinal haemorrhage (Uncommon (<1); <1); Hypertension<sup>‡</sup> (Very Common (17); 8). **Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea (Very Common (21); 2); Constipation (Very Common (14); <1). **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rash<sup>‡</sup> (Very Common (25); <1); Pruritus (Common (8); <1); Dermatitis exfoliative general (Unknown; Unknown). **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Musculoskeletal pain<sup>‡</sup> (Very Common (27); 2) ((Arthralgia (Very Common (15); <1), Back pain (Very common (12); <1)). **General disorders and administration site conditions:** Fatigue<sup>‡</sup> (Very common (18); 1) ((Fatigue (Very common (14); 1), Asthenia (Common (4); <1); Oedema peripheral (Common (9); <1). **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Cough<sup>‡</sup> (Very Common (21); <1). **Metabolism and nutrition disorders:** Tumour lysis syndrome<sup>‡</sup> (Uncommon (<1); <1). **Investigations:** Neutrophil count decreased<sup>‡</sup> (Very common (52); 22); Platelets decreased<sup>‡</sup> (Very common (39); 8); Haemoglobin decreased<sup>‡</sup> (Very common (26); 4).

\* Grades were evaluated based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03. † Based on laboratory measurements. ‡ Percentages are based on number of patients with both baseline and at least one postbaseline assessment available. § Includes multiple adverse reaction terms. ¶ Includes events with fatal outcome.

**Adverse reactions of zanubrutinib in combination with obinutuzumab reported in the ROSEWOOD study (BGB-311-212) in patients with follicular lymphoma (n=143).**

**MedDRA SOC:** MedDRA Terms (All grades\* (%); Grade ≥3 (%)). **Infections and infestations:** Upper respiratory tract infection<sup>‡</sup> (Very common (14); <1); Pneumonia<sup>‡</sup> (Very common (20); 15) ((Pneumonia (Very common (13); 11), Lower respiratory tract infection (Common (4); <1); Urinary tract infection<sup>‡</sup> (Common (10); 2); Bronchitis (Common (2); 0). **Blood and lymphatic system disorders:** Thrombocytopenia<sup>‡</sup> (Very common (37); 16); Neutropenia<sup>‡</sup> (Very common (31); 25); Anaemia<sup>‡</sup> (Very common (12); 5). **Nervous system disorder:** Dizziness<sup>‡</sup> (Common (4); 0). **Cardiac disorders:** Atrial fibrillation and flutter<sup>‡</sup> (Common (3); 1). **Vascular disorders:** Hemorrhage/haematoma<sup>‡</sup> (Very common (16); <1) ((Epistaxis, (Common (5); 0), Hematuria (Common (<1); 0); Bruising<sup>‡</sup> (Very common (15); 0) ((Contusion (Very common (8); 0), Petechiae (Common (6); 0), Purpura (Common (2); 0), Echymosis (Common (1); 0); Hypertension<sup>‡</sup> (Common (4); <1). **Gastrointestinal disorders:** Diarrhea (Very common (19); 3); Constipation (Very common (13); 0). **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rash<sup>‡</sup> (Very common (10); 0); Pruritus (Common (7); 0); Dermatitis exfoliative generalized (Unknown; Unknown). **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Musculoskeletal Pain<sup>‡</sup> (Very common (18); 2) ((Back pain (Common (11); <1), Arthralgia (Common (4); 0)). **General disorders and administration site conditions:** Fatigue<sup>‡</sup> (Very common (27); 1) ((Fatigue (Very common (15); 0), Asthenia (Common (12); <1); Oedema peripheral (Common (2); 0). **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Cough<sup>‡</sup> (Very common (13); 0). **Investigations:** Platelets decreased<sup>‡</sup> (Very common (65); 12); Neutrophil count decreased<sup>‡</sup> (Very common (48); 18); Haemoglobin decreased<sup>‡</sup> (Very common (31); <1).

\* Adverse events were graded by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE version 5.0). † Based on laboratory measurements. ‡ Includes multiple adverse reaction terms. § Includes events with fatal outcome. ¶ Percentages are based on number of patients with both baseline and at least one postbaseline assessment available.

**Other special population Elderly** Of the 1550 patients treated with BRUKINSA monotherapy, 61.3% were 65 years of age or older. The incidence of Grade 3 or higher adverse events was slightly higher among elderly patients treated with zanubrutinib (69.6% of patients age ≥65 versus 62.7% of patients <65 years of age). No clinically relevant differences in safety were observed between patients ≥65 years and younger. Of the 143 patients treated with BRUKINSA in combination with obinutuzumab, 42.0% were 65 years of age or older. The incidence of Grade 3 or higher adverse events was slightly higher among elderly patients treated with zanubrutinib in combination with obinutuzumab (70.0% of patients age ≥65 versus 62.7% of patients <65 years of age). No clinically relevant differences in safety were observed between patients ≥65 years and younger. **Paediatric population** The safety and efficacy of BRUKINSA in children and adolescents below 18 years of age have not been established. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: **Belgium** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES, Boite Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet: www.notifurineffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Ireland **MARKETING AUTHORISATION NUMBER** EU/1/21/1576/001 **GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Medicinal product subject to medical prescription **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 11/2023.

# La révolution des CAR T-cells en hématologie, et leurs aspects pratiques

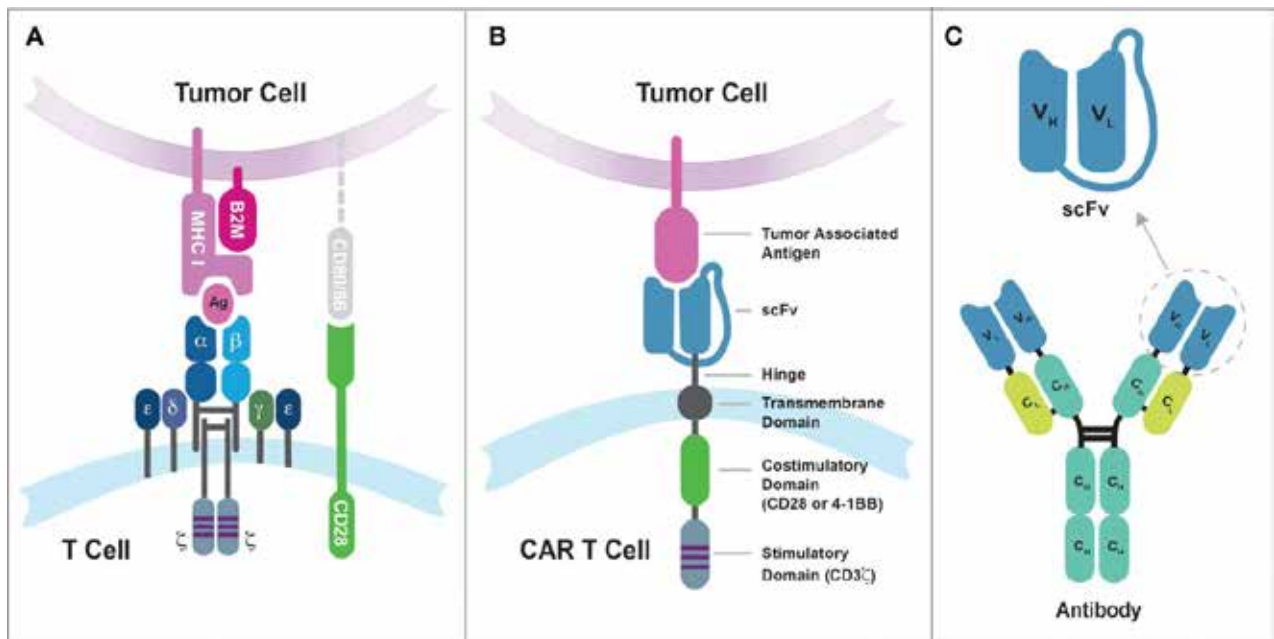
Guillaume Dachy<sup>1</sup>, Xavier Poiré<sup>1</sup>, Eric Van Den Neste<sup>1</sup>, Sarah Bailly<sup>1</sup>

## HISTORIQUE ET DÉVELOPPEMENT D'UNE IMMUNOTHÉRAPIE « NEXT GENERATION »

Au cours des deux dernières décennies, l'immunothérapie a transformé le paysage thérapeutique oncologique en offrant un regain d'espoir à un nombre toujours croissant de patients atteints de maladies réfractaires aux chimiothérapies conventionnelles. Le Prix Nobel de Médecine 2018 en a d'ailleurs couronné une des révolutions, connues aujourd'hui sous le nom d'inhibiteur des checkpoints immunitaires. En parallèle, et ce depuis les années 80, s'est construit un champ de recherche visant à activer et à forcer

les lymphocytes T à reconnaître un antigène donné, et tuer la cellule porteuse de celui-ci. Le concept de récepteur T chimérique, combinant les régions variables des immunoglobulines aux domaines constants du récepteur, était né (1) ; CAR T-cell signifiant « chimeric antigen receptor ». La Figure 1 illustre la construction de biologie moléculaire. La portion extracellulaire du CAR permet la reconnaissance de l'antigène ciblé, et le domaine de signalisation intracellulaire permet la prolifération, l'activité cytolytique et la production de cytokines du lymphocyte T. Dans la grande majorité des cas, la source de lymphocytes T est obtenue au départ du sang périphérique du patient. Ces lymphocytes

FIGURE 1. PRINCIPES DE RECONNAISSANCE ANTIGÉNIQUE DU RÉCEPTEUR DES CELLULES T ET DU RÉCEPTEUR CAR

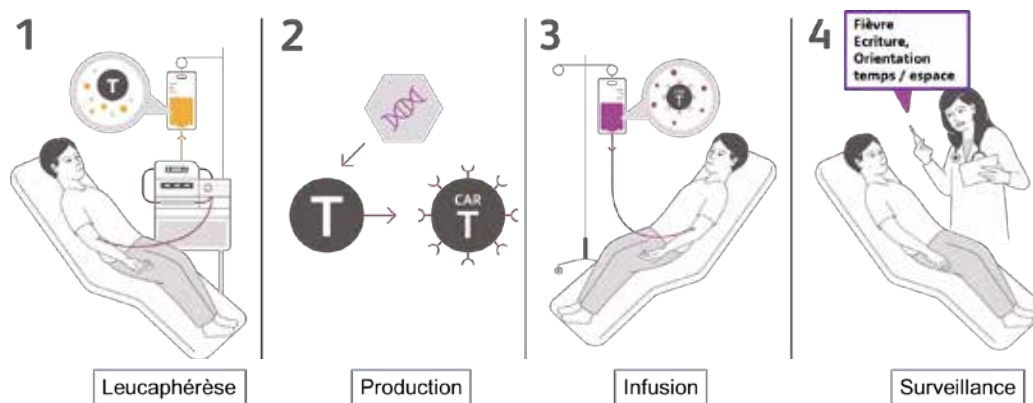


**A :** Récepteur des cellules T (TCR), dont la reconnaissance des antigènes passe obligatoirement par la présentation de ceux-ci par le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC). Le CD28 est une des cofacteurs de stimulation. **B :** Le CAR synthétique reconnaît l'antigène à la surface de la cellule cancéreuse via le fragment variable d'un anticorps (scFv), sans intermédiaire du MHC. Le signal est ensuite transduit vers le compartiment intra-cellulaire via différents domaines de costimulation. **C :** Schéma d'une immunoglobuline. Le domaine scFv est isolé au départ d'un anticorps monoclonal. Figure reprise de Mitra *et al*, 2023 (1).

sont ensuite modifiés génétiquement de telle manière à exprimer le CAR en question et réinfusés au patient après une courte chimiothérapie dite « de conditionnement lymphodéplétif ». Leur parcours est illustré dans la Figure 2. Cette méthodologie de thérapie cellulaire autologue a parmi ses avantages un risque extrêmement faible de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Bien qu'évalués

dans nombre de tumeurs solides et hématologiques, le succès sans précédent des CART-cell dirigés contre la lignée lymphoïde, en visant les marqueurs membranaires CD19 (Lymphomes B et leucémies aiguës lymphoblastiques B) et BCMA (myélome multiple), est à l'origine de leur utilisation croissante et constitue le sujet du présent article.

FIGURE 2. PARCOURS DU PATIENT BÉNÉFICIAIRE D'UN TRAITEMENT PAR CART-CELLS



La leucaphérèse permet la collecte des lymphocytes T, par la suite modifiés génétiquement afin qu'ils expriment le récepteur chimérique CAR. Les cellules sont par la suite infusées après un court traitement par chimiothérapie. Le patient est alors suivi de façon rigoureuse afin de détecter précocement la survenue d'effets secondaires potentiels, tels qu'expliqués précisément dans le texte principal.

## CART-CELLS EN CLINIQUE

Les CAR T-cells sont donc des lymphocytes T modifiés génétiquement. Leur manufacture est actuellement centralisée au sein de laboratoires de référence en Europe, selon la firme pharmaceutique productrice. Certains centres académiques de référence sont en cours de développement et de production de CAR T-cells produits localement dans le cadre d'études cliniques afin de tester de nouvelles cibles thérapeutiques mais également de nouvelles indications thérapeutiques tant dans les pathologies malignes que bénignes (certaines maladies auto-immunitaires réfractaires).

La collecte de ces lymphocytes T se fait par aphaérèse, dans une unité spécialisée de l'hôpital de jour hématologique. Les lymphocytes ainsi collectés sont envoyés vers le centre de production où le processus de fabrication prend environ 3 semaines. Pendant cette période d'attente, le patient doit parfois bénéficier d'un traitement complémentaire s'il est nécessaire de contrôler l'hémopathie maligne sous-jacente (comme c'est souvent le cas avec les lymphomes agressifs). Ce traitement peut consister en une radiothérapie, éventuellement associée à une thérapie ciblée ou une autre immunothérapie. L'objectif de cette étape n'est pas d'obtenir une rémission complète mais bien de contrôler suffisamment la maladie afin que la réinfusion des lymphocytes T modifiés, devenus les

fameux CAR T-cells, se déroule dans les meilleures conditions cliniques possibles au prix d'une toxicité minimale. Malheureusement, le traitement par CAR T ne permet pas d'éviter toute chimiothérapie et impose une hospitalisation de 2-3 semaines sous surveillance étroite. Cette hospitalisation commence par une chimiothérapie dite lymphodéplétive visant à créer les conditions biologiques idéales pour la réactivité et l'expansion des CAR T-cells (2). Celle-ci consiste en l'association de cyclophosphamide et de fludarabine, ou, dans une moindre mesure, de bendamustine. Ce traitement est essentiellement immunosuppresseur. Il a un faible impact myéloablatif, et par conséquent l'aplasie médullaire subséquente reste généralement limitée à quelques jours.

Le tableau 1 reprend les différents CAR T-cells approuvés par la FDA et l'EMA dans le cadre du traitement des hémopathies malignes, ainsi que leurs indications et taux de réponses cliniques tels que rapportés par les études pivots.

Le CAR T-cell axi-cel (Yescarta®, Gilead) est disponible depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2023 en deuxième ligne thérapeutique dans le traitement des lymphomes B diffus agressifs (Lymphome B diffus à grande cellules, lymphome de haut grade avec ou non réarrangement C-MYC et BCL-2 et lymphome folliculaire transformé). Ceci fait suite à la

publication des résultats de l'étude ZUMA-7 démontrant leur supériorité sur le traitement de seconde ligne standard, associant chimiothérapie intensive et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (3). Le temps médian de survie sans progression (PFS) des patients traités par axi-cel y était de 14,7 mois et de 3,7 mois dans le groupe de traitement standard, menant à un taux de survie sans lymphome à 4 ans de 42% et de 24%, respectivement. Une étude en cours, dont les résultats seront présentés au Congrès général de la Société Belge d'Hématologie, démontrent également le caractère « cost-effective » de ce traitement de haute technologie (4). Le tisa-cel, ciblant de la même manière le CD-19, (Kymriah®, Novartis) est accessible en 3<sup>e</sup> ligne pour les lymphomes B diffus à grandes cellules (5). Cette thérapie cellulaire s'applique également au patient de moins de 25 ans souffrant d'une rechute de leur leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B après une greffe de cellules souches ou avec une seconde récurrence de la maladie (6). Le profil de risque, tel que détaillé ci-dessous, est inférieur à celui du Yescarta®, mais au prix d'une efficacité moindre dans le lymphome agressif (7). Ces deux CAR T-cells furent les premiers à être approuvés par les agences américaines et européennes en 2017 et 2018, respectivement. Le brexu-cel (Tecartus®, Gilead) est

un traitement validé en Belgique pour le lymphome du manteau en troisième ligne (8). Notons que le brexu-cel est également approuvé par les agences américaines et européennes dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë du sujet âgé de 26 ans ou plus (9), mais actuellement indisponible en Belgique. À ces trois thérapies cellulaires s'ajoute encore le liso-cel, autre CAR T-cell ciblant le CD-19, actuellement à l'étude pour le marché belge et d'ores et déjà approuvé par les agences de régulation dans le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens à cellules B agressifs. Forts de leur grande efficacité associée à un profil de risque modéré, l'axi-cel et le liso-cel ont tous les deux été étudiés dans les populations de patients non-éligibles à l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, démontrant une efficacité similaire aux études initiales (10,11). Enfin, deux CAR T-cells ciblant l'antigène B-cell maturation antigen (BCMA) sont en cours d'évaluation en Belgique dans le cadre du traitement du myélome multiple. Ceuci sont l'ide-cel (Abecma®, BMS) et le cilta-cel (Carvykti®, Janssen), dont les études pivots sont respectivement KarMMa (12) et CARTITUDE (13). L'ensemble de ces six traitements est repris dans le Tableau 1.

**TABLEAU 1. LISTE DES CAR T-cells DISPONIBLES EN BELGIQUE OU EN COURS D'ÉVALUATION**

Generic name	Nom commercial	Cible	Indication	Taux de réponse	Toxicités
Tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	<i>Leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans présentant une maladie réfractaire après allogreffe ou après deux rechutes.</i>	CR: 85.5%; PFS à 1 an: 61% ‡	CRS ≥ 3: 16%; ICANS ≥ 3: 9% ‡
			Patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après ≥ 2 lignes de traitement.	ORR: 66%; CR: 42%; PFS à 1 an: 33% ‡	CRS ≥ 3: 9%; ICANS ≥ 3: 3% ‡
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	CD19	Patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B réfractaire à la chimio-immunothérapie de première ligne qui rechute dans les 12 mois suivant la chimio-immunothérapie de première ligne ; ou après 2 lignes de traitement.	ORR: 80%; CR: 60%; PFS à 1 an 47% ‡	CRS ≥ 3: 5%; ICANS ≥ 3: 14% ‡
Brexucabtagene autoleucel	Tecartus	CD19	Patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitement (maximum 5 lignes de traitement préalables)	ORR: 90%; CR: 82%; PFS à 1 an 59% ‡	CRS ≥ 3: 8%; ICANS ≥ 3: 32%
			Leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B chez les patients adultes récidivant ou réfractaire#	CR: 71%; mPFS: 12m †	CRS ≥ 3: 24%; ICANS ≥ 3: 25% †
lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	CD19	Patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B réfractaire à la chimio-immunothérapie de première ligne qui rechute dans les 12 mois suivant la chimio-immunothérapie de première ligne ; ou après 2 lignes de traitement.	CR: 74%; mPFS: 10.1 m †	CRS ≥ 3: 1%; ICANS ≥ 3: 4% †
Idecabtagene vicleucel	Abecma#	BCMA	Myélome multiple en rechute ou réfractaire après ≥ 2 à 4 lignes de traitement antérieures.	ORR: 71%; CR: 39%; mPFS: 13m †	CRS ≥ 3: 5%; ICANS ≥ 3: 3%
Ciltacabtagene autoleucel	Carvykti#	BCMA	Myélome multiple en rechute ou réfractaire après ≥ 1 à 3 lignes de traitement antérieures.	ORR: 84%; CR: 73%; PFS à 1 an: 76% †	CRS ≥ 3: 1%; ICANS ≥ 3: 0% †

Les données de vie réelle sont disponibles après la publication des essais cliniques contrôlés. L'indication dans le myélome multiple telle que retenue par l'Agence Européenne des Médicaments est après ≥ 3 lignes de traitement. † : **essais cliniques randomisés** (6, 9, 12, 13) ; ‡ : **données de vie réelle** (7, 8) ; # : indication approuvée par l'agence européenne du médicament, en cours d'évaluation par les autorités belges.

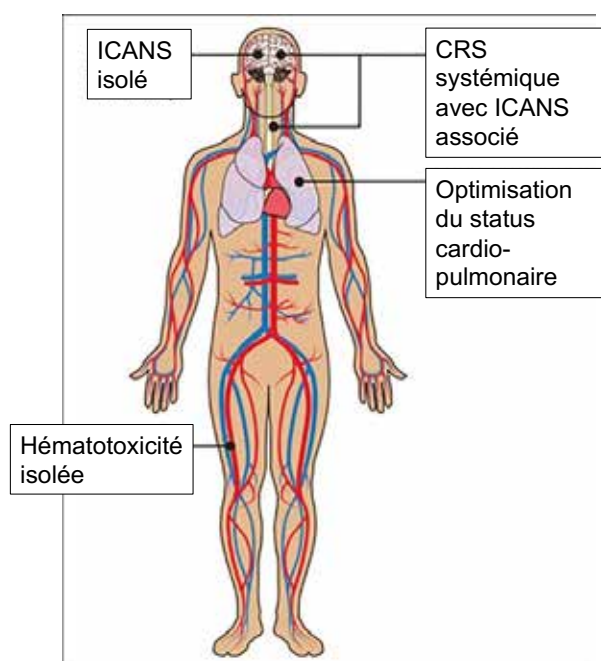
## UN NOUVEAU PARADIGME DE TOXICITÉS

Si on vient de mettre en avant l'efficacité de cette thérapie innovante, les premières études cliniques ont révélé l'incidence élevée d'un type de toxicité rarement observé par le passé, secondaire à un état pro-inflammatoire induit par la réinjection des CAR T-cells (résumé dans la Figure 3). C'est ainsi que lors de leur autorisation de mise sur le marché par les agences européenne et américaine des deux premiers CAR T-cells en 2017 et 2018, l'accent avait mis sur la nécessité d'implémenter des stratégies de prévention et de prise en charge de ces effets secondaires, potentiellement violents, inhérents à ce type de thérapie cellulaire. Ces toxicités sont essentiellement de trois types :

- Le syndrome de relargage cytokinique (« cytokine release syndrome », CRS). Celui-ci se manifeste par une sévérité variable, allant de la simple fièvre jusqu'à l'instabilité hémodynamique avec défaillance d'organe. Une collaboration étroite avec les réanimateurs est dès lors indiquée dans la prise en charge des CRS (et ICANS, *vide infra*) sévères. L'incidence du CRS est en diminution progressive avec l'expérience et l'expertise accumulée progressivement par les équipes spécialisées, et est actuellement d'environ 6% pour les grade III et supérieurs. Les facteurs de risque principaux de la survenue d'un CRS sévère sont le type de CAR T-cell utilisé (axi-cel et brexu-cel sont plus pourvoyeurs de CRS étant donné leur meilleure expansion *in vivo*), le degré d'activité de la maladie (élévation des LDH, volume tumoral actif élevé) et l'état général du patient (indice de performance, comorbidités, infection active). Il survient essentiellement entre les jours 3 et 10 après réinjection des cellules. Au-delà d'une prise en charge supportive visant à soutenir les différentes fonctions vitales, son traitement est basé sur l'administration d'un anticorps anti-récepteur de l'interleukine-6, le tocilizumab. Son administration est indiquée sitôt que le patient souffre d'une fièvre prolongée, une chute de sa tension artérielle ou le besoin en oxygène. Cette stratégie peut être adaptée en fonction du profil de risque du patient, et de ses comorbidités.
  - Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunes effectrices (« immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome », ICANS). Celui-ci se traduit par des manifestations de sévérité variable (14), de la simple désorientation spatio-temporelle aux crises d'épilepsie avec état de mal et troubles de la conscience nécessitant une protection des voies aériennes. De même que pour le CRS, l'incidence de la neurotoxicité a diminué au fil des années, aujourd'hui aux alentours de 20%. En plus de l'activité tumorale initiale, la survenue d'un CRS sévère, les maladies neurologiques préexistantes et le type de CAR T-cells
- Un syndrome d'activation macrophagique atypique (« hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)-like ») associant fièvre, cytopénies profondes et hépatosplénomégalie (15). Son incidence est nettement plus rare que les complications sus-citées. Sa prise en charge et son contrôle est souvent plus complexe, et fait également intervenir glucocorticoïdes, tocilizumab et anakinra.

sont autant de facteurs de risque d'ICANS sévère. Le tocilizumab a une activité limitée dans la neurotoxicité, et est utilisé surtout en cas de CRS sévère associé. Le seul médicament ayant totalement fait ses preuves est la dexaméthasone, à dose croissante et « proportionnelle » au degré de sévérité de l'ICANS. Il existe des données, en grande partie rétrospectives, sur l'usage d'un anticorps dirigé contre le récepteur d'une cytokine pro-inflammatoire, l'interleukine-1. Celui-ci, l'anakinra, est encore en cours d'évaluation rigoureuse. La survenue de la neurotoxicité est plus tardive, classiquement entre les 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours, mais 10% de ces complications surviennent tardivement, jusqu'au jour 30 et même parfois après, surtout dans le cadre des traitements anti-myélome. La dysgraphie étant un signe précoce de ce type de complications, il est demandé au patient d'écrire tous les jours la même phrase, choisie à l'avance et chargée de pensées positives !

FIGURE 3. TOXICITÉS SPÉCIFIQUES ASSOCIÉES AU TRAITEMENT PAR CAR T-cells



CRS : Cytokine-release syndrome ; ICANS : Immune effector cells-associated neurotoxicity syndrome. Figure adaptée (20).

À ces effets secondaires propres à la plateforme de thérapie cellulaire que sont les CAR T-cells s'ajoutent les complications plus classiques des traitements hématologiques. En effet, bien que l'aplasie chimio-induite soit de courte durée après le conditionnement lymphodépresseur décrit ci-dessus, le patient passe par une période de neutropénie et de thrombopénie de quelques jours, rarement plus longue qu'une semaine. Il est néanmoins vulnérable aux infections durant cette période du fait du traitement qu'il vient de recevoir mais également de par les expositions aux précédentes lignes de traitement. Sans oublier que certains candidats arrivent au traitement par CAR-T dans un état hautement réfractaire qui peut rapidement progresser après l'infusion. Pour toutes ces raisons, la mise au point diagnostique des événements enregistrés après infusion de CAR-T requiert une grande rigueur clinique afin de ne pas méconnaître une complication associée, comme un ICANS sévère associé à une encéphalite infectieuse sous-jacente ou un CRS réfractaire associé à une infection fongique invasive.

Vu la nécessité d'une surveillance étroite, on comprend mieux pourquoi l'hospitalisation classique d'un patient pour prise en charge par CAR T-cells est d'environ 3 semaines. Il existe certains protocoles d'étude évaluant un traitement plus précoce de ces effets secondaires dans les sous-groupes à risque, voire une véritable prophylaxie de ceux-ci. L'expérience future nous permettra certainement de mieux définir les différents sous-groupes de patients ; ceux nécessitant une approche prophylactique agressive, et ceux, au contraire, au profil de risque faible permettant un suivi rapproché en ambulatoire, tout en profitant du confort du domicile ! Notons enfin que ces effets secondaires sont hautement contrôlables et font de ce traitement une thérapie dont le risque reste finalement limité. Ceci permet aux hématologues traitants de proposer ce type de prise en charge à des patients qui n'auraient pas été éligibles à des traitements de plus grande intensité, comme une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Deux essais cliniques ont démontré, dans ce groupe de patients plus fragiles, que les résultats sont similaires à ceux obtenus chez les patients plus jeunes, avec une tolérance excellente.

## SUIVI À MOYEN ET LONG TERME

Après la prise en charge aiguë intra-hospitalière, le suivi clinique est classiquement réalisé de façon hebdomadaire ou bimensuelle dans un premier temps. Après les effets secondaires décrits plus haut, les cytopénies (l'hématotoxicité) constituent la toxicité principale et peuvent durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois (16, 17). Dans ce cas, certains patients développent un risque infectieux non-négligeable (18). La mise au point hématologique comprend alors un examen médullaire et la recherche d'infections opportunistes virales (CMV et EBV). L'usage transitoire de facteurs de croissance est classique, et la grande majorité des patients finit par récupérer une numération sanguine normale, ou à tout le moins sans risque clinique associé.

Sur le plan immunitaire, l'aplasie des cellules B après traitement par CAR T-cells anti-CD19 (dans le cadre des lymphomes et leucémies aiguës lymphoblastiques B) est souvent prolongée (19). Cette caractéristique est par ailleurs associée à un pronostic favorable en termes de contrôle à long terme de la maladie, et la perte de celle-ci est un signe potentiel, précoce, d'une éventuelle rechute. Néanmoins, ceci plonge le patient dans un état d'immuno-dépression prolongée avec une réponse faible aux vaccins dans les mois suivants le traitement. L'hypogammaglobulinémie est souvent profonde et persistante, et il convient en général de la compléter par infusion mensuelle d'immunoglobulines. Cette aplasie B est accompagnée d'une période d'altération globale de l'immunité, typiquement les 3 premiers mois, indiquant également une prophylaxie anti-virale et anti-pneumocystis jirovecii.

En ce qui concerne la vaccination, il semblerait que les vaccinations réalisées préalablement au traitement par CAR T-cells maintiennent une immunité satisfaisante (18), contrairement aux autres thérapies cellulaires que sont l'auto- et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les vaccinations anti-pneumococcique, influenza et SARS-Cov-2 sont dès lors fortement recommandées avant le traitement. Cette attitude n'est pas toujours applicable car avant le traitement par CAR-T, le patient est souvent sous d'autres traitements qui empêchent également une bonne réponse vaccinale comme le rituximab ou autre anticorps anti-CD20. Après le traitement par CAR-T, les patients en rémission et ne nécessitant pas de traitement complémentaire peuvent recevoir des vaccins morts/inactivés après 6 mois et des vaccins vivants 12 mois après.



## CONCLUSION – TAKE HOME MESSAGES

Les CAR T-cells constituent une nouvelle plateforme de thérapie cellulaire à l'origine d'une révolution thérapeutique pour des patients auparavant atteints de maladies incurables. Ceux-ci sont des lymphocytes T modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur T spécifique d'une cible antigénique précise. Les CAR T-cells actuellement disponibles en Belgique et utilisés en routine clinique sont dirigés contre le CD19, marqueur membranaire des lymphocytes B. Deux nouveaux CAR T-cells seront disponibles dans un futur proche, ciblant le marqueur membra-

naire BCMA des plasmocytes et permettant une nouvelle avancée thérapeutique dans le myélome multiple. Cette thérapie cellulaire est associée à un nouveau type de toxicité, dont l'origine est la réaction inflammatoire secondaire à l'interaction entre cette immunothérapie et les cellules cancéreuses. Ces effets secondaires sont néanmoins hautement contrôlables pour autant qu'ils soient pris en charge par des équipes d'hématologues expérimentés et font de ce traitement une thérapie bien supportée par le patient.

## RÉFÉRENCES

1. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CART cell therapy. *Front Immunol.* 2023; 14: 1188049. e-pub ahead of print 20230515; doi: 10.3389/fimmu.2023.1188049
2. Neelapu SS. CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood.* 2019; 133(17): 1799-1800. doi: 10.1182/blood-2019-03-900928
3. Westin JR, To C, Locke FL. Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. Reply. *N Engl J Med* 2023; 389(12): 1152-1153. doi: 10.1056/NEJMc2309399
4. Dachy G RM, Jacobs B, Libert C. The cost-effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus standard of care as second line therapy in patients with large-cell B cell lymphoma (LBCL) in Belgium In: BHS General annual meeting, Belgium, 2023.
5. Maziarz RT, Gauthier J. Clash of the titans: axi-cel versus tisa-cel for advanced-stage DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20(1): 5-6. doi: 10.1038/s41571-022-00711-4
6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H *et al.* Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(5): 439-448. doi: 10.1056/NEJMoa1709866
7. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G *et al.* A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* 2022; 28(10): 2145-2154. e-pub ahead of print 20220922; doi: 10.1038/s41591-022-01969-y
8. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL *et al.* Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2023; 41(14): 2594-2606. e-pub ahead of print 20230208; doi: 10.1200/JCO.22.01797
9. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD *et al.* Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 170. e-pub ahead of print 20221210; doi: 10.1186/s13045-022-01379-0
10. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros FX, Morschhauser F, Oberic L *et al.* Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29(10): 2593-2601. e-pub ahead of print 20230914; doi: 10.1038/s41591-023-02572-5
11. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC *et al.* Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23(8): 1066-1077. e-pub ahead of print 20220712; doi: 10.1016/S1470-2045(22)00339-4
12. 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. *N Engl J Med.* 2023; 388(11): 1002-1014. e-pub ahead of print 20230210; doi: 10.1056/NEJMoa2213614
13. 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(4): 335-347. e-pub ahead of print 20230605; doi: 10.1056/NEJMoa2303379
14. Santomaso BD, Gust J, Perna F. How I treat unique and difficult-to-manage cases of CAR T-cell therapy-associated neurotoxicity. *Blood.* 2023; 141(20): 2443-2451. doi: 10.1182/blood.2022017604
15. Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, Steinberg SM, Yates B, Wang HW *et al.* Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. *Blood.* 2021; 138(24): 2469-2484. doi: 10.1182/blood.2021011898
16. Rejeski K, Wang Y, Albanyan O, Munoz J, Sesques P, Iacoboni G *et al.* The CAR-HEMATOTOX score identifies patients at high risk for hematological toxicity, infectious complications, and poor treatment outcomes following brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory MCL. *Am J Hematol.* 2023; 98(11): 1699-1710. e-pub ahead of print 20230816; doi: 10.1002/ajh.27056
17. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, Bachy E, Balduzzi A, Barba P *et al.* Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood.* 2023; 142(10): 865-877. doi: 10.1182/blood.2023020578
18. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood.* 2020; 136(8): 925-935. doi: 10.1182/blood.2019004000
19. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F *et al.* Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020; 105(2): 297-316. e-pub ahead of print 20200131; doi: 10.3324/haematol.2019.229781
20. Heslop HE. Introduction to a How I Treat series on emergent CAR T-cell toxicities. *Blood.* 2023; 141(20): 2405-2407. doi: 10.1182/blood.2023020228

## AFFILIATION

1. Département d'Hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

Dr Guillaume Dachy, MD, PhD  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Raising Standards in Hematology



HE-BE-2400002

# Les néoplasies myéloprolifératives : de la pratique clinique... à de futures thérapies curatives ?

Violaine Havelange<sup>1,2</sup>, Stefan N. Constantinescu<sup>1-5</sup>

Myeloproliferative neoplasia: from clinical practice... to future curative therapies?

Classic *BCR::ABL1* negative myeloproliferative neoplasms (MPN) include polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis. These diseases arise from the clonal proliferation of a single hematopoietic stem cell which has acquired a driver mutation. They are considered chronic diseases, manifesting by symptoms listed in the MPN-10 score, thrombosis or, more rarely, hemorrhage. These diseases can progress to myelofibrosis or blast phase, with a guarded prognosis. Diagnosis requires bone marrow biopsy. First-line treatments consist of low-dose aspirin, phlebotomies in polycythemia vera, anticoagulation, and cytoreduction using hydroxyurea in certain situations. Treatments for myelofibrosis include allogeneic stem cell transplantation for curative purposes or JAK2 inhibitors to reduce both symptoms and spleen size. Recent research advances in a better understanding of the mutated protein have led to the development of new treatments aimed at eradicating the mutated cells, including human monoclonal antibodies and bispecific antibodies. These promising targeted treatments are currently undergoing clinical trials.

#### KEYWORDS

**Myeloproliferative neoplasm, MPN-10, thrombosis, diagnostic criteria, bone marrow biopsy, prognosis, treatments in clinical practice, future targeted therapies**

**Les néoplasies myéloprolifératives classiques *BCR::ABL1*- négatives regroupent la maladie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose. Elles se développent suite à une prolifération clonale d'une cellule souche hématopoïétique qui a acquis une mutation driver. Ce sont des maladies chroniques qui se manifestent par des symptômes repris dans le score MPN-10, des thromboses ou plus rarement des hémorragies. Ces pathologies peuvent évoluer en myélofibrose ou en phase blastique dont le pronostic est réservé. Le diagnostic requiert la biopsie médullaire. Les traitements de 1<sup>re</sup> ligne sont basés sur de l'aspirine à faible dose, des saignées dans la maladie de Vaquez, une anticoagulation et une cytoréduction par Hydrea dans certaines situations. Les traitements de la myélofibrose incluent l'allogreffe à visée curative ou des inhibiteurs de JAK2 pour limiter les symptômes et la taille de la rate. Les progrès récents de la recherche dans la compréhension de la protéine mutée ont permis le développement de nouveaux traitements visant à éradiquer les cellules mutées (anticorps monoclonal humain, anticorps bi-spécifique). Ces traitements ciblés prometteurs sont en cours d'essai clinique.**

## INTRODUCTION

Les néoplasies myéloprolifératives (MPN) classiques *BCR-ABL1* négatives se développent suite à une prolifération clonale d'une seule cellule souche hématopoïétique qui sera responsable d'une production excessive de cellules myéloïdes matures. Les 3 sous-types les plus fréquents sont la maladie de Vaquez (polycythemia vera, PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MF) ou post- PV/post-TE. L'acquisition d'une des 3 mutations driver (*JAK2V617F*, Calréticuline (*CALR*), myeloproliférative leukemia protein (*MPL*)/thrombopoïétin receptor (TPOR)) va activer constitutivement la voie de signalisation JAK/STAT dans la cellule et initier et promouvoir le développement du MPN. L'activation pathologique de JAK/STAT est également décrite chez les patients triple négatifs (+- 5-10% des patients) probablement par d'autres mutations driver à découvrir.

## LA CLINIQUE DES MPN

### LES SYMPTÔMES

Ces néoplasies myéloprolifératives sont des maladies chroniques. Les symptômes dépendent de chaque sous-type. Cependant, des symptômes communs à ces 3 entités peuvent interférer avec la vie sociale, la vie professionnelle, l'activité physique, l'indépendance aux tâches journalières et la qualité de vie (1). Ces symptômes sont parfois difficiles à relier à la pathologie pour le médecin. Le MPN-10 permet d'évaluer l'intensité des 10 symptômes les plus fréquents dans les MPN (Tableau 1). Le TSS (Total Symptom Score) est la somme des 10 résultats (2). Ce score est utilisé par l'hématologue en consultation pour le suivi du patient et également dans les études cliniques pour évaluer l'efficacité de nouvelles thérapies.

**TABLEAU 1. MPN-10 ET TSS : SCORE PERMETTANT L'ÉVALUATION DES SYMPTÔMES DES PATIENTS SOUFFRANT DE MPN**

MPN-10	
Fatigue	de 0 à 10
Satiété précoce	de 0 à 10
Inconfort abdominal	de 0 à 10
Inactivité	de 0 à 10
Problèmes de concentration apparus depuis le diagnostic	de 0 à 10
Sudations nocturnes	de 0 à 10
Démangeaisons (prurit)	de 0 à 10
Douleurs osseuses (diffuses, non articulaires)	de 0 à 10
Fièvre (>37.8°C)	de 0 à 10
Perte de poids non intentionnelle au cours des 6 derniers mois	de 0 à 10
TSS (Total Symptom Score)	... /100

La **maladie de Vaquez (PV)** peut se manifester par des troubles microvasculaires (céphalées, vertiges, troubles visuels de type vision floue ou scotomes, palpitations, douleur thoracique, érythromélgies et paresthésies des extrémités), du prurit (48%), de l'inconfort abdominal lié à la splénomégalie, des symptômes constitutionnels (fièvre, sudations nocturnes) (14%), des thromboses (25%) ou des hémorragies (4%) (3). Les érythromélgies sont caractérisées par un érythème, une chaleur et des douleurs aux extrémités distales. Elles sont probablement liées à des interactions anormales entre les plaquettes et l'endothélium (4). Le prurit 'aquagénique' favorisé par l'eau chaude est fréquemment décrit par les patients.

La **thrombocytémie essentielle (TE)** peut être asymptomatique ou se manifester par des céphalées, des troubles microcirculatoires comme des **érythromélgies**, des symptômes constitutionnels ou des complications thrombotiques ou hémorragiques (5). La splénomégalie est rare ou de taille limitée (6).

La **myélofibrose primitive (MF)** se manifeste par une anémie sévère, une hépato-splénomégalie importante, des symptômes constitutionnels, de la cachexie, des douleurs osseuses, des thromboses ou hémorragies (7).

### LE DIAGNOSTIC

Les critères diagnostiques révisés récemment (classifications ICC-2022, WHO-2022) insistent sur la nécessité d'intégrer les comptages des cellules sanguines, les données moléculaires et l'analyse morphologique de la biopsie médullaire. Aucun de ces 3 paramètres ne peut seul suffire au diagnostic (8, 9).

Le diagnostic de la **maladie de Vaquez (PV)** se base sur les critères de la classification ICC-2022 (8) et requiert les 3 critères majeurs ou les 2 premiers critères majeurs et le critère mineur (Tableau 2).

**TABLEAU 2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE DE VAQUEZ SELON L'ICC 2022**

Critères majeurs
1/ Hémoglobine > 16.5 g/dL ou hémocrite > 49% chez l'homme > 16 g/dL ou hémocrite > 48% chez la femme OU masse globulaire > 25% de la valeur normale médiane prédite mesurée en scintigraphie.
2/ Biopsie médullaire : hypercellularité ajustée à l'âge avec prolifération des 3 lignées (panmyélose) incluant la lignée érythroïde, granulocytaire, et augmentation des mégacaryocytes matures pléomorphiques sans atypie
3/ Mutations <i>JAK2V617F</i> ou exon 12 de <i>JAK2</i>
Critères mineurs
Taux d'érythropoïétine sérique bas

La biopsie médullaire permet d'évaluer un degré de fibrose initial (présent chez 20% des patients); ce qui prédit une progression plus rapide en myélofibrose post-PV chez ces patients. La ponction médullaire permet également d'obtenir un caryotype dont certaines altérations sont associées à une survie inférieure dans la PV. L'étude des mutations par Next Génération Sequencing (NGS) bien qu'ayant un impact pronostique n'est actuellement pas remboursée en Belgique. Une détection de la mutation *JAK2V617F* avec une fréquence allélique < 1% nécessite de réaliser une ponction-biopsie médullaire.

Le diagnostic de la **thrombocytémie essentielle** (TE) se base sur les critères de la classification ICC-2022 (8) et requiert tous les critères majeurs ou les 3 premiers critères majeurs associés à un critère mineur (Tableau 3). Pour les 10-15% de patients sans aucune des 3 mutations drivers détectée, la biopsie médullaire va permettre d'établir le diagnostic de TE triple négative.

**TABLEAU 3. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE SELON L'ICC 2022.**

Critères majeurs
1/ Plaquettes $\geq 450.000/\mu\text{L}$
2/ Biopsie médullaire : prolifération des mégacaryocytes, avec un nombre augmenté de mégacaryocytes matures hypertrophiés avec des noyaux hyperlobulés en forme d'aiguille, rarement des amas denses ; pas d'augmentation significative ou de déplacement vers la gauche de la granulopoïèse des neutrophiles ou de l'érythropoïèse ; pas de fibrose relevante.
3/ Critères diagnostiques pour une leucémie myéloïde chronique BCR-ABL1, PV, MF ou autre néoplasie myéloproliférative non rencontrés
4/ Mutations <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i>
Critères mineurs
Présence d'un marqueur de clonalité ou Absence d'évidence d'une thrombocytose réactionnelle

La biopsie médullaire est primordiale pour distinguer la TE de la forme pré-fibrotique avec thrombocytose de la myélofibrose primitive. La morphologie des mégacaryocytes permet d'en faire la distinction. Dans la myélofibrose primitive, les mégacaryocytes présentent un haut degré d'atypies : ils sont de taille variable (petits à géants) avec des défauts fréquents de maturation et regroupés en clusters denses. Le caryotype et le NGS permettront d'établir le pronostic de la myélofibrose pré-fibrotique et de définir le traitement. Le risque d'évolution en myélofibrose établie est dans la forme pré-fibrotique de 10% à 10 ans versus < 5% dans la TE. Le pronostic des 2 entités est très différent.

Le diagnostic de la **myélofibrose primitive** repose également sur les critères de la classification ICC-2022

(7) et requiert les 3 critères majeurs et 1 critère mineur (Tableau 4).

**TABLEAU 4. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MYÉLOFIBROSE PRIMITIVE SELON L'ICC 2022**

Critères majeurs
1/ Prolifération et atypie mégacaryocytaire accompagnée d'une fibrose réticulinique et/ou collagène de grade $\geq 2$ .
2/ Présence d'une mutation <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i> ou présence d'un autre marqueur clonal ou absence d'évidence d'une fibrose réactionnelle.
3/ Critères diagnostiques pour une leucémie myéloïde chronique BCR-ABL1, PV, TE, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde non rencontrés
Critères mineurs
Anémie sans autre explication
Leucocytose $\geq 11.000/\mu\text{L}$
Splénomégalie palpable
Augmentation des LDH
Leucoérythroblastose au frottis sanguin

Le diagnostic de myélofibrose post-PV ou post-TE se base sur les critères de l'IWG-MRT qui ne seront pas détaillés dans cette revue.

## LE PRONOSTIC

La survie médiane des patients atteints de **maladie de Vaquez** est rapportée à 12.7 ans sur une série de patients traités à la Mayo Clinic entre 2000 et 2017 (10). La survie dépend de l'âge :  $\leq 40$  ans : 37 ans, 41-60 ans : 22 ans et  $> 60$  ans : 10 ans. Les autres facteurs pronostiques sont la leucocytose, les thromboses, les anomalies chromosomiques et les mutations *SRSF2*, *IDH2*, *RUNX1*, *U2AF1* (11). Les risques thrombotiques sont de 26% à 20 ans (12). Le risque d'évolution en myélofibrose post-PV est de 6-14% à 15 ans (13). Le risque de transformation en une phase blastique (leucémie myéloïde aiguë) est de 2.3% à 10 ans et 5.5% à 15 ans (14).

La survie médiane de patients atteints de **thrombocytémie essentielle** est de 14.9 ans (10). La survie médiane dépend également de l'âge :  $< 60$  ans : 32.7 ans (15). Les autres facteurs de risque influençant la survie sont la leucocytose, l'historique thrombotique et les mutations *SF3B1* et *SRSF2* (11). Le risque cumulatif d'une évolution en myélofibrose post-ET est de 4-11% à 15 ans (13). Les mutations *U2AF1* et *SF3B1* affectent le risque d'évolution en myélofibrose. Le risque de transformation en une phase blastique est de 5% à 20 ans.

La survie médiane de patients atteints de **myélofibrose primitive** est de 4.4 ans (10). Le risque de transformation en leucémie aigüe est de 6 à 21% à 5 ans (16). La survie est influencée par l'âge, l'anémie, la leucocytose, la blastose, la thrombopénie, les symptômes constitutionnels, les anomalies chromosomiques et les mutations *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *U2AF1*.

## LE TRAITEMENT EN PRATIQUE CLINIQUE EN 2023 EN RÉSUMÉ

Le traitement actuel de la **maladie de Vaquez** a pour but d'éviter les thromboses (3). Il requiert pour tous les patients la prise d'Asaflow 80 mg 1x/jour et des saignées pour maintenir un taux d'hématocrite < 45% (3) (Figure 1).

Les patients sont classés en faible risque thrombotique (< 60 ans, pas d'histoire de thrombose) et haut risque thrombotique (> 60 ans OU histoire de thrombose).

\*Il est recommandé de doubler l'Asaflow chez des patients à faible risque thrombotique avec des facteurs de risque cardiovasculaires ou une leucocytose ou des symptômes microcirculatoires. L'Asaflow prise 2x/jour est plus efficace pour réduire l'activation plaquettaire mesurée par le taux sérique de thromboxane B2 (17).

\*Les patients à haut risque thrombotique seront cytoréduits par hydroxycarbamide (Hydrea®) en 1<sup>re</sup> ligne. Attention que l'Hydrea est tératogène. Si le patient a un antécédent de thrombose artérielle, l'Asaflow sera prescrit 2x/jour. Si le patient a un antécédent de thrombose veineuse, le patient sera anticoagulé à vie.

La leucocytose doit être contrôlée idéalement < 11.000/ $\mu$ L (au minimum < 15.000/ $\mu$ L) de même que les facteurs de risque cardiovasculaires. Le ruxolitinib (Jakavi®) est

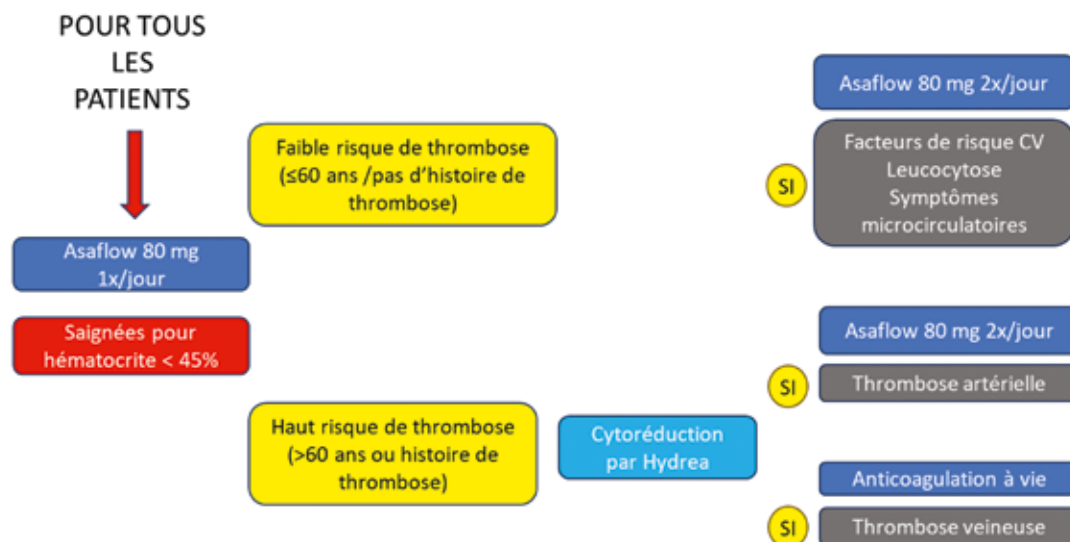
remboursé chez les patients résistants ou intolérants à l'Hydrea.

Le traitement actuel de la **thrombocytémie essentielle** a également pour but d'éviter les thromboses et les hémorragies en cas de thrombocytose extrême (5). Les patients sont classés selon le score IPSET révisé à très faible ou faible risque thrombotique ( $\pm$  *JAK2V617F*, < 60 ans, pas d'histoire de thrombose) et risque thrombotique intermédiaire ou haut ( $\pm$  *JAK2V617F*, > 60 ans OU histoire de thrombose) (Figure 2) (18). Les patients avec un taux de plaquettes > 1.500.000/ $\mu$ L seront cytoréduits par hydroxycarbamide (Hydrea®) pour diminuer le risque hémorragique. La maladie de von Willebrand acquise asymptomatique n'est pas une indication de cytoréduction sauf avant chirurgie.

\*Les patients classés à très faible risque thrombotique (ABSENCE de mutation *JAK2V617F*,  $\leq$  60 ans, PAS d'histoire de thrombose) en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire et en l'absence de mutation driver identifiée (triple négatifs) seront suivis. En présence de facteur de risque cardiovasculaire ou de la mutation *CALR/MPL*, ces patients seront traités par Asaflow 80 mg 1x/jour. L'utilisation de l'aspirine sera évitée chez les patients avec une thrombocytose extrême > 1.000.000/ $\mu$ L et une maladie de von Willebrand acquise (activité cofacteur ristocétine < 20%).

\*Les patients classés à faible risque thrombotique (mutation *JAK2V617F*,  $\leq$  60 ans, pas d'histoire de thrombose) en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire seront traités par Asaflow 80 mg 1x/jour. L'Asaflow sera doublée soit 2x/jour chez ces patients avec facteur de risque cardiovasculaire.

FIGURE 1. ALGORITHME SIMPLIFIÉ DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE VAQUEZ EN 1<sup>RE</sup> LIGNE



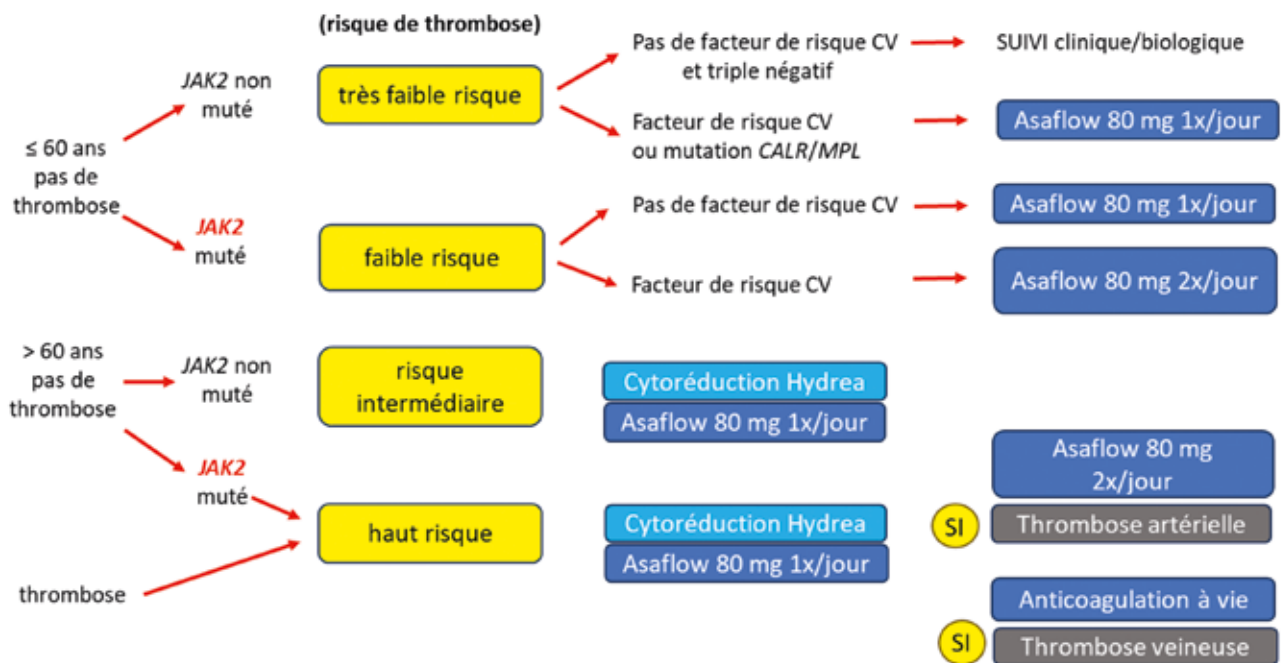
\*Les patients classés à risque thrombotique intermédiaire (ABSENCE de mutation *JAK2V617F*, > 60 ans, pas d'histoire de thrombose) seront traités par Asaflow 1x/jour et le plus souvent cytoréduits par hydroxycarbamide (Hydrea®). Le taux de plaquettes visé est < 400.000/μL soit une normalisation.

\*Les patients classés à haut risque thrombotique (> 60 ans ou histoire de thrombose) seront traités par Asaflow 80 mg 1x/jour et cytoréduits par hydroxycarbamide (Hydrea®).

Si le patient a un antécédent de thrombose artérielle, l'Asaflow sera prescrit 2x/jour. Si le patient a un antécédent de thrombose veineuse, le patient sera anticoagulé à vie. Chez ces patients *JAK2V617F* positifs, on considère dans certaines situations d'ajouter l'Asaflow tout en pesant les risques hémorragiques.

La leucocytose doit être contrôlée idéalement < 11.000/μL (au minimum < 15.000/μL) de même que les facteurs de risque cardiovasculaires.

FIGURE 2. ALGORITHME SIMPLIFIÉ DU TRAITEMENT DE LA THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE EN 1<sup>RE</sup> LIGNE



Le traitement actuel de la **myélofibrose est basé sur des scores pronostiques** qui incluent les paramètres cliniques, biologiques, les anomalies cytogénétiques et moléculaires. Les patients avec un score intermédiaire -2 ou élevé seront orientés vers une allogreffe de cellules souches périphériques à visée curative. La splénomégalie sera réduite préalablement par inhibiteur de JAK2 de type ruxolitinib (Jakavi®) ou par splénectomie en cas d'échec. Les patients à risque faible ou intermédiaire -1 seront suivis régulièrement. Les patients à risque intermédiaire -1 ou plus ayant une splénomégalie et/ou des symptômes (listés dans le score MPN10) seront traités par Jakavi. Ce traitement oral permet une diminution des symptômes de ≥ 50% chez 46% des patients et une diminution de la splénomégalie de ≥ 35% chez 42% des patients (20). Le Jakavi améliore la qualité de vie des patients et possiblement leur

survie. Le Jakavi peut transitoirement aggraver l'anémie et nécessiter des transfusions de globules rouges pendant les 12 premières semaines de traitement. L'efficacité du Jakavi est malheureusement transitoire soit 3-5 ans. Le phénomène de persistance de la cellule mutée a été décrit. Pour les patients résistants au Jakavi, un traitement par un autre inhibiteur de JAK2 - fedratinib (Inrebic®) est actuellement disponible et permet une diminution des symptômes de ≥ 50% chez 31% des patients et une diminution de la splénomégalie de ≥ 35% chez 27% des patients (20). D'autres inhibiteurs de JAK2 (momelotinib, pacritinib) ont montré leur efficacité et seront bientôt accessibles pour certains patients notamment avec anémie ou thrombopénie. De rares patients seront cytoréduits par Hydrea s'ils présentent une forme proliférative débutante.



## L'ESPOIR D'UN FUTUR TRAITEMENT CURATIF DES MPN ...

Tous ces traitements excepté l'allogreffe dans la myélofibrose ne sont pas curatifs. Ils permettent dans la maladie de Vaquez et dans la thrombocytémie essentielle de diminuer les risques de thrombose et d'hémorragie mais n'empêchent pas une évolution en myélofibrose ou en leucémie aigüe. Seul l'interféron (Pegasys®, Besremi®), malheureusement non remboursé en Belgique dans les MPN, permet d'obtenir une diminution du clone muté voire une réponse moléculaire complète (*JAK2V617F* indétectable) chez 14% de patients traités par Pegasys pour une maladie de Vaquez et 30% par Besremi (21, 22). La réduction du clone a été associée à une diminution du risque d'évolution (23). Dans la myélofibrose, les patients développent des résistances aux inhibiteurs de *JAK2*.

Les progrès récents de la recherche sont encourageants notamment pour cibler les cellules avec la mutation de la calréticuline. Des travaux de recherche réalisés récemment à l'Institut de Duvé sur la compréhension de la structure de la calréticuline mutée, de ses interactions avec le récepteur à la thrombopoïétine (*TpoR*) et de la structure de ce récepteur *TpoR* ont et vont permettre des développements thérapeutiques ultérieurs (24). L'identification précise des résidus du *TpoR* impliqués dans l'activation spécifique par *JAK2V617F* pourrait également ouvrir la porte à de nouvelles thérapies modulant la conformation du *TpoR* (25).

Lors du dernier congrès de la société américaine d'hématologie, Reis et al ont montré l'efficacité d'un anticorps monoclonal humain IgG1 mAb INCA033989 ciblant uniquement la calréticuline mutée dans des lignées cellulaires murines, des cellules murines *in vitro* et des cellules CD34+ dérivées de patients. Cet anticorps inhibe l'activation du *TpoR* par la calréticuline mutée (26). Des souris

transplantées ont été traitées avec cet anticorps. Après 10 semaines de traitement, on n'observe pas de thrombocytose mais une diminution significative du nombre de cellules progénitrices calréticuline mutées ainsi que des mégacaryocytes dans la moelle sans affecter les cellules non mutées. Les résultats de l'étude clinique de phase 1 chez des patients souffrant de MPN avec la mutation de la calréticuline devraient être présentés prochainement.

Enfin, un anticorps bi-spécifique (JNJ-88549968) produit par Janssen Johnson & Johnson en collaboration avec MyeloPro GmbH (Vienne) et des chercheurs de l'Institut de Duvé cible la calréticuline mutée à la surface du clone MPN et la protéine CD3 des lymphocytes T. L'effet cancéreux de la calréticuline mutée requiert sa présence à la surface cellulaire (27). Ainsi les lymphocytes T recrutés contre les cellules qui portent la mutation calréticuline à leur surface vont éliminer *in vitro* sur du sang total les cellules progénitrices et CD34+ du clone MPN car elles sont les seules cellules qui portent la mutation de la calréticuline (28). Ce traitement sera testé en clinique car il a le potentiel d'éradiquer la maladie par l'élimination des cellules souches du clone MPN sans atteindre les cellules non mutées.

## EN CONCLUSION

Les néoplasies myéloprolifératives sont actuellement des maladies chroniques responsables de symptômes altérant la qualité de vie des patients ou de thromboses associées à des séquelles neurologiques, respiratoires, hépatiques ou autres. Certains patients évoluent vers une myélofibrose ou une leucémie de pronostic très réservé. Les avancées récentes dans la recherche ont permis une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique de ces maladies et le développement de futures nouvelles approches thérapeutiques à visée curative.

## RÉFÉRENCES

1. Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer*. 2016;16:167.
2. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-103.
3. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1465-87.
4. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HH, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1985;102(4):466-71.
5. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(4):697-718.
6. Godfrey AL, Green AC, Harrison CN. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. *Blood*. 2023;141(16):1943-53.
7. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(5):801-21.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
9. Khoury JD, Solary E, Abl O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.

10. Smith CJ, Thomas JW, Ruan G, Hyun MC, Bansal R, McLaughlin N, *et al.* A population-based study of outcomes in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the United States from 2001 to 2015: Comparison with data from a Mayo Clinic single institutional series. *Am J Hematol.* 2021;96(12):E464-E8.
11. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, *et al.* Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Br J Haematol.* 2020;189(2):291-302.
12. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho TL, *et al.* 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(4):599-610.
13. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J.* 2015;5(11):e366.
14. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, *et al.* Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013;27(9):1874-81.
15. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, *et al.* Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014;124(16):2507-13; quiz 615.
16. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, *et al.* One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(1):25-33.
17. De Stefano V, Rocca B, Tosetto A, Soldati D, Petrucci G, Beggiato E, *et al.* The Aspirin Regimens in Essential Thrombocythemia (ARES) phase II randomized trial design: Implementation of the serum thromboxane B(2) assay as an evaluation tool of different aspirin dosing regimens in the clinical setting. *Blood Cancer J.* 2018;8(6):49.
18. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, *et al.* Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J.* 2015;5(11):e369.
19. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(9):799-807.
20. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, *et al.* Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multi-centre study. *Lancet Haematol.* 2017;4(7):e317-e24.
21. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshoury T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, *et al.* Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5418-24.
22. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, *et al.* Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. *Leukemia.* 2022;36(5):1408-11.
23. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, Hoberman G, Jaber D, Savage N, *et al.* Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia.* 2021;35(9):2592-601.
24. Papadopoulos N, Nedelec A, Derenne A, Sulea TA, Pecquet C, Chachoua I, *et al.* Oncogenic CALR mutant C-terminus mediates dual binding to the thrombopoietin receptor triggering complex dimerization and activation. *Nat Commun.* 2023;14(1):1881.
25. Papadopoulos N, Pristavec A, Nedelec A, Levy G, Staerk J, Constantinescu SN. Modulation of Human Thrombopoietin Receptor Conformations Uncouples JAK2 V617F-Driven From Cytokine-Induced Activation. *Blood.* 2023.
26. 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;140:14-5: ASH Abstract.
27. Pecquet C, Papadopoulos N, Balligand T, Chachoua I, Tisserand A, Vertenoeil G, *et al.* Secreted mutant calreticulins as rogue cytokines in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2023;141(8):917-29.
28. Samakai E, Balmaña M, Janssen L, Amorim R, Cornelissen I, Hug E, *et al.* Novel and disease-modifying therapy to treat myeloproliferative neoplasms: CALRmutxCD3 bispecific antibody. *Blood.* 2023;In press: ASH abstract.

## 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

Dre Violaine Havelange  
 Université catholique de Louvain and de Duve Institute  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service d'hématologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles

# Quel est le meilleur donneur de moelle en 2023?

Xavier Poiré, Guillaume Dachy

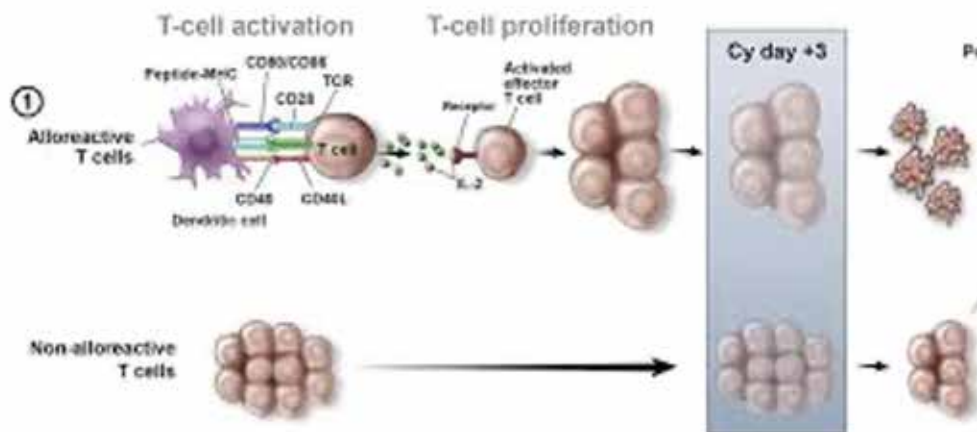
Avec l'avènement des immunothérapies et thérapies cellulaires ciblées, on peut se poser la question de la place de la greffe de moelle à l'heure actuelle ; greffe de moelle qui reste malgré tout la première thérapie cellulaire à succès. Néanmoins, la greffe de moelle ou plus communément la greffe de cellules souches hématopoïétiques reste encore le traitement de choix pour des patients sélectionnés souffrant de pathologies hématologiques tels que la leucémie myéloïde aiguë, la myélodysplasie ou la myélofibrose. Le choix du donneur a toujours été basé initialement sur le typage des globules blancs ou typage HLA (Human Leucocyte Antigen). Une meilleure compatibilité HLA conduit à un meilleur succès de la greffe, essentiellement en protégeant de la maladie du greffon, à savoir la réaction immunitaire du greffon contre son hôte. Cette maladie du greffon se manifeste par des signes aussi divers qu'une éruption cutanée, une diarrhée, une hépatite pour sa forme aiguë, et un syndrome sec ou de l'asthme pour sa forme chronique. Dans ce contexte, un donneur familial compatible ou géno-identique reste le premier choix. Mais la probabilité d'identifier un tel donneur compatible entre frères et sœurs n'est que de 25%, ce qui est parfois difficile dans nos contrées où les familles sont de plus en plus restreintes. De plus, les pathologies hématologiques qui bénéficient d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques surviennent à un âge avancé ce qui implique que les donneurs familiaux potentiels sont également âgés. Un donneur plus âgé est associé à un risque de mortalité plus important à la procédure de greffe dû à un taux plus élevé de maladie du greffon et une cellularité plus pauvre du greffon. Il est donc recommandé d'éviter un donneur de plus de 65-67 ans (1). Le rationnel pour éviter un donneur âgé est un répertoire immunitaire moins naïf qui a été plus

enclin à réagir avec le receveur (2,3). Si un donneur apparenté géno-identique n'est pas disponible, le second choix s'oriente vers un donneur non apparenté disponible via les registres internationaux, qui comptent à ce jour plus de 35 millions de donneurs. Pour un patient d'origine caucasienne, la probabilité d'identifier un donneur compatible ou phéno-identique est de 60-70%, mais cette probabilité se réduit fortement pour des certaines ethnicités ou des patients métissés. Sur les registres, les donneurs ont généralement un âge médian de 30 ans et sont préférentiellement des hommes. Rien de sexiste là-dedans, mais un donneur féminin pour un donneur masculin est associé à un risque plus élevé de maladie du greffon et la probabilité pour une femme jeune d'être enceinte ou de l'avoir été au moment du don peut également être un problème. Si un donneur familial géno-identique ou un donneur non apparenté phéno-identique ne peuvent être identifiés, il faut se tourner vers un donneur dit alternatif. Les sangs de cordon peuvent être utiles pour les patients pédiatriques mais sont souvent plus problématiques pour les adultes à cause de la dose cellulaire faible et la reconstitution immunitaire plus lente. Depuis maintenant plus de 10 ans, on utilise de plus en plus de donneurs haplo-identiques, à savoir, un donneur familial à moitié compatible, n'ayant en commun qu'un seul haplotype. La probabilité entre frères et sœurs d'être haplo-identique est de 50%, mais nous sommes d'office haplo-identique avec nos parents ou nos enfants. À cela s'ajoute, la possibilité d'utiliser un donneur haplo-identique dit du troisième degré parmi les cousins et les oncles/tantes. Il est donc virtuellement possible de trouver un donneur haplo-identique pour tout patient pour autant qu'il ait un peu de famille. Le choix du meilleur donneur devient dans ce cas plus complexe. L'expansion de l'utilisation des donneurs haplo-identiques

est secondaire à l'utilisation du cyclophosphamide hautes doses administré aux jours 3 et 4 après la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cela peut paraître étrange d'exposer des cellules souches hématopoïétiques fraîchement collectées à de la chimiothérapie, mais cette technique permet de réduire le risque de maladie du greffon aiguë sévère ainsi que le taux de maladie du greffon chronique. Le mécanisme par lequel le cyclophosphamide protège de la maladie du greffon serait par l'élimination des cellules immunitaires allo-réactives *in vivo*.

En effet, dans cette technique, le greffon qui contient les cellules souches hématopoïétiques mais également des cellules immunitaires est infusé au patient sans aucune immunosuppression. Les cellules immunitaires du donneur réactives avec le receveur vont se mettre à multiplier, ce qui va les rendre sensibles à l'élimination par le cyclophosphamide administré après la greffe, laissant derrière elles, les cellules immunitaires du donneur tolérantes qui participeront à la reconstitution immunitaire du patient (Figure 1).

**FIGURE 1. MÉCANISME D'ACTION DU CYCLOPHOSPHAMIDE POST-GREFFE**



Des données récentes remettent en cause ce mécanisme et penchent plutôt pour un rôle central des cellules immunitaires régulatrices dans la protection contre la maladie du greffon (4). Quoiqu'il en soit, cette technique permet d'élargir le nombre de donneur disponible dans l'entourage immédiat du patient, d'autant plus que certaines données démontrent que la greffe haplo-identique avec cyclophosphamide post-greffe fait soit aussi bien (5) ou un peu moins bien que les greffes au départ des autres types de donneur (6). On se retrouve ainsi dans des situations où on a suffisamment de donneurs disponibles pour ne pas le choisir uniquement sur base de sa compatibilité mais on peut également évaluer les autres facteurs tels que l'âge, le sexe, le groupe sanguin ou le statut CMV. Pour un donneur moyen de 60 ans souffrant d'une pathologie hématologique néoplasique, on peut donc se retrouver à hésiter entre un donneur familial géno-identique du même âge, un donneur non apparenté phéno-identique généralement jeune ou un de ses enfants ou neveux haplo-identiques plus jeune. En sachant que les donneurs familiaux, qu'ils soient géno- ou haplo-identiques, sont plus facilement et plus rapidement disponible qu'un donneur non apparenté, ce qui est un facteur à prendre en considération devant des pathologie aiguë comme une

leucémie aiguë où la procédure de greffe est urgente (7). Comparé à un donneur non apparenté phéno-identique jeune, Il semble qu'un donneur haplo-identique jeune donne un risque de mortalité plus élevé (8). Et si on décide de rester en intra-familial, certaines données de la littérature objectivent des résultats similaires qu'on utilise un donneur haplo-identique ou géno-identique (9,10), mais d'autres publications continuent à défendre la meilleure efficacité d'un donneur apparenté géno-identique, même au-delà de son âge (11,12). On ne peut donc formellement répondre à la question de quel donneur serait le mieux pour un patient de 60 ans entre son frère de 62 ans ou son fils de 25 ans. Les données actuelles ne nous permettent donc pas d'exclure un donneur sur la simple base de l'âge, et si un frère de 62 ans est éligible au don de cellules souches hématopoïétiques, il doit être inclus dans les choix des donneurs potentiels. Si on ne peut répondre facilement à la question du meilleur donneur de cellules souches hématopoïétiques en 2023, nous avons accès, grâce à l'utilisation du cyclophosphamide post-greffe, à un choix plus vaste de donneurs qui nous permet de peser les avantages et les inconvénients de chaque donneur potentiel en terme de compatibilité HLA, d'âge, de genre, de groupe sanguin ou du statut CMV.

## RÉFÉRENCES

1. Alousi AM, Le-Rademacher J, Saliba RM, *et al.* Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood*. 121:2567-73, 2013
2. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, *et al.* The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 127:260-7, 2016
3. Kroger N, Zabelina T, de Wreede L, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings. *Leukemia*. 27:604-9, 2013
4. Nunes NS, Kanakry CG. Mechanisms of Graft-versus-Host Disease Prevention by Post-transplantation Cyclophosphamide: An Evolving Understanding. *Front Immunol*. 10:2668, 2019
5. Wu Y, Lai X, Shi J, *et al.* Effect of donor characteristics on T cell-replete haploidentical stem cell transplantation over the last 10 years at a single institution. *Br J Haematol*. 196:1225-1238, 2022
6. Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, *et al.* A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. *J Hematol Oncol*. 10:24, 2017
7. Visram A, Aziz J, Bryant A, *et al.* Effect of Donor Age and Donor Relatedness on Time to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 24:2466-2470, 2018
8. Mehta RS, Ramdial J, Marin D, *et al.* Impact of Donor Age in Haploidentical-Post-Transplantation Cyclophosphamide versus Matched Unrelated Donor Post-Transplantation Cyclophosphamide Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther*. 29:377 e1-377 e7, 2023
9. Devillier R, Legrand F, Rey J, *et al.* HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. *Biol Blood Marrow Transplant*. 24:1449-1454, 2018
10. Huang J, Huang F, Fan Z, *et al.* Haploidentical related donor vs matched sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome aged over 50 years: A single-center retrospective study. *Cancer Med*. 9:6244-6255, 2020
11. Perales MA, Tomlinson B, Zhang MJ, *et al.* Alternative donor transplantation for acute myeloid leukemia in patients aged  $\geq 50$  years: young HLA-matched unrelated or haploidentical donor? *Haematologica*. 105:407-413, 2020
12. Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, *et al.* Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 103:1317-1328, 2018

---

## AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint-Luc, Hématologie, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Dr Xavier Poiré  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Syndromes myélodysplasiques, quelles nouvelles ?

Marie-Christiane Vekemans

## Myelodysplastic syndromes, what news?

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of myeloid disorders characterized by ineffective clonal hematopoiesis responsible for cytopenia and an increased risk of transformation into acute myeloid leukemia. Although they mainly affect people over 60, their prognosis depends essentially on their cytogenetic and molecular characteristics. Two-thirds of patients are diagnosed with low-risk disease. In these patients, the aim of treatment is to improve cytopenias. New treatments are now available to improve cytopenias, particularly anemia, and several promising trials targeting the clone or inflammation are underway.

In high-risk patients, although hematopoietic stem cell transplantation is still the only curative option, hypomethylating agents remain the standard of treatment, but are unfortunately not curative. We are still waiting for the first therapeutic breakthrough that will change the outcome of these patients. Three Phase 3 trials, currently in the recruitment phase, offer such hope, combining a hypomethylating agent with venetoclax, sabatolimab or tamibarotene.

### KEYWORDS

**Myelodysplastic syndromes, myelodysplastic neoplasms, low-risk MDS, high-risk MDS, hypomethylating agents, venetoclax, sabatolimab, tamibarotene**

**Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent un ensemble très hétérogène de désordres myéloïdes caractérisés par une hématopoïèse clonale inefficace responsable de cytopénies et un risque accru de transformation en leucémie myéloïde aigüe. S'ils concernent principalement des sujets de plus de 60 ans, leurs pronostics dépendent essentiellement de leurs caractéristiques cytogénétiques et moléculaires. Deux tiers des patients présentent, au diagnostic, une maladie de faible risque. Chez ces derniers, le but du traitement est d'améliorer les cytopénies pour lesquels de nouveaux traitements sont maintenant disponibles pour améliorer les cytopénies, en particulier pour l'anémie, et plusieurs essais prometteurs ciblant le clone ou l'inflammation sont en cours.**

**Chez les patients à haut risque, même si la greffe de cellules souches hématopoïétiques reste la seule option curative, les agents hypométhylants restent le standard de traitement mais ne sont malheureusement pas curatifs. Nous attendons toujours la première percée thérapeutique qui permettra de modifier le devenir de ces patients. Trois essais de phase 3, actuellement en phase de recrutement, portent cet espoir, associant un agent hypométhylant avec le venetoclax, le sabatolimab ou le tamibarotène.**

## INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD), appelés maintenant néoplasmes myélodysplasiques selon la nouvelle classification OMS 2022 (1), regroupent un ensemble très hétérogène de désordres myéloïdes caractérisés par une hématopoïèse clonale inefficace responsable de cytopénies et un risque accru de transformation en leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Les SMD affectent généralement les adultes âgés, puisque 80 % d'entre eux ont plus de 60 ans.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence à la morphologie, de signes de dysplasie au niveau de la moelle. Les informations additionnelles obtenues par la cytogénétique et les tests moléculaires permettent d'affiner le pronostic et d'orienter le traitement (2).

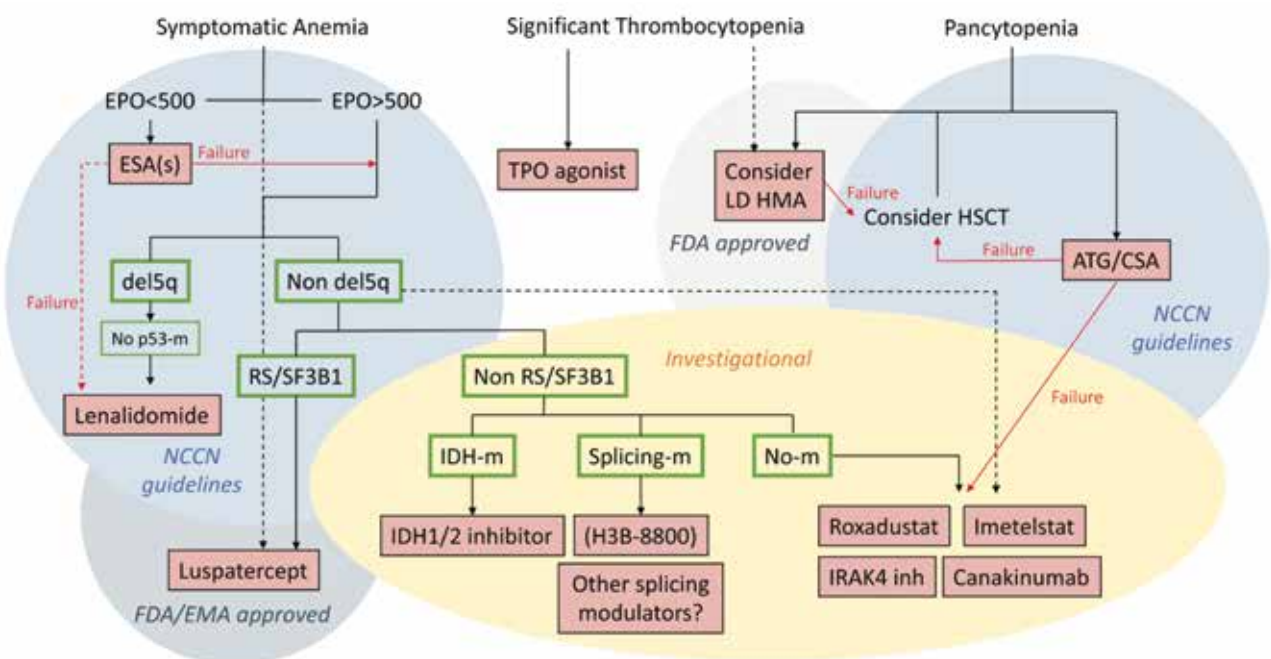
Le risque de progression est défini sur base de différents facteurs dont l'existence de cytopénies, le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse et les événements oncogéniques somatiques. Deux tiers des patients présentent, au diagnostic, une maladie de faible risque. Chez ces derniers, le but du traitement est d'améliorer les cytopénies, principalement l'anémie. Chez les patients à haut risque, même si la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) reste la seule option curative, les agents hypométhy-

lants (AHM) représentent la norme de soins mais ne sont malheureusement pas curatifs.

## CLASSIFICATION

En 2022, et l'OMS et l'International consensus classification (ICC) ont chacun publié une mise à jour de la classification des SMD (1,3). Même s'il existe des différences entre ces 2 classifications, les 2 systèmes ont le mérite d'avoir incorporé les données génétiques, en particulier les mutations de *SF3B1*, les mutations bi-alléliques de *TP53* et la délétion 5q. L'OMS ajoute aussi 2 nouvelles entités basées sur la morphologie, les SMD hypoplasiques dont une des caractéristiques est d'être associés à des taux élevés de réponse au traitement immunosuppresseur, et les SMD avec fibrose de pronostic défavorable, deux entités qui ne sont pas reprises dans l'ICC 2022. L'ICC 2022 introduit quant à elle une nouvelle entité, les SMD/LMA, définis par la présence de 10-19% de blastes dans le sang périphérique et/ou la moelle, en l'absence d'anomalies génétiques spécifiques de LMA. Cette situation permet d'élargir les possibilités d'inclusion des patients dans les essais cliniques afin de les faire bénéficier de nouvelles thérapies approuvées pour les LMA (Figure 1).

FIGURE 1. NOUVELLES OPTIONS DE TRAITEMENT DANS LES SMD DE FAIBLE RISQUE (ADAPTÉ DE M. SEBERT, ASH 2023, PROGRAMME ÉDUCATIONNEL)



## STRATIFICATION DU RISQUE

Différents scores permettent d'évaluer le risque évolutif des patients atteints de SMD. Le score le plus utilisé est l'*International prognostic scoring system* révisé ou IPSS-R. Cependant, récemment, les données moléculaires ont aussi été implémentées dans un nouveau score, l'*International prognostic scoring system* moléculaire ou IPSS-M qui permet de mieux définir le risque pronostique en termes de survie et de transformation en LMA, bien que son application en pratique clinique et particulièrement dans les études cliniques, reste à définir.

## SMD DE FAIBLE RISQUE (SMD-FR)

Dans les SMD-FR, définis par un score IPSS-R  $\leq 3,5$  ou IPSS-M modéré faible, faible et très faible, l'objectif du traitement est de réduire les cytopénies, principalement l'anémie, présente chez près de 90% des patients. L'anémie a un impact profond sur leur qualité de vie, elle est souvent associée à une dégradation de la fonction cardio-pulmonaire et un déclin cognitif. L'approche thérapeutique est essentiellement supportive, se limitant principalement aux transfusions ou aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), plus récemment, le luspatercept et dans certains cas, le lénalidomide.

La prise en charge de l'anémie repose d'abord sur la transfusion de globules rouges (GR). La dépendance à la transfusion de GR (DT) induit une surcharge en fer, diminue la qualité de vie et la survie. L'érythropoïétine (EPO) et ses dérivés constituent la première étape de la prise en charge chez les patients DT, avec des taux de réponse globale de l'ordre de 30 à 45% pour une durée médiane de réponse de 18 à 24 mois (4). Ces molécules sont plus efficaces chez les patients ayant un taux d'EPO sérique  $\leq 500$  U/L, une charge transfusionnelle limitée et dans les sous-types de SMD avec sidéroblastes en couronne (RS, ring sideroblasts).

Ces dernières années, de nombreux efforts ont été déployés pour améliorer le taux de réponse de ces patients que ce soit en première ligne ou en rechute.

## CIBLER LA VOIE MÉTABOLIQUE IMPLIQUANT TGF BETA

Le luspatercept (LUS) est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique. Il agit comme un piège pour certains ligands de la famille des facteurs TGF- $\beta$  (*transforming growth factor beta*), en inhibant la voie Smad 2/3 et en favorisant les derniers stades de l'érythropoïèse (5).

Dans l'essai MEDALIST de phase 3, des patients atteints de MDS-DT, réfractaires/intolérants ou inéligibles aux ASE, ont été randomisés entre LUS et placebo (6). Au total, 153 patients ont reçu LUS à la dose initiale de 1 mg/kg par voie sous-cutanée tous les 21 jours, tandis que 71 patients ont reçu un placebo. L'objectif primaire, à savoir l'indépendance vis-à-vis des transfusions de GR (IT) pendant au moins 8 semaines, a été atteint chez 45 % des patients du groupe LUS contre 16 % des patients du groupe placebo, un effet qui a perduré au-delà de 16 semaines chez 28 % des patients du groupe LUS contre 7 % seulement des patients du groupe placebo (7). Outre une bonne tolérance, aucun signe de progression de la maladie n'a été observée sous ce traitement.

Plus récemment, l'essai COMMANDS de phase 3 a comparé LUS à EPO en première ligne chez des patients atteints de SMD-FR, non porteurs de la délétion 5q, non exposés à l'EPO (8). L'objectif primaire de l'étude, l'IT pendant au moins 12 semaines avec une augmentation moyenne simultanée de l'hémoglobine d'au moins 1,5 g/dl, a été atteint chez 60% des patients du groupe LUS contre 35% du groupe EPO, avec une durée de réponse significativement plus longue pour LUS (127 semaines) comparé à EPO (90 semaines). A noter que pour les patients porteurs d'un SMD sans RS, aucune différence de réponse n'a été observée entre LUS et EPO. Le traitement des patients DT par LUS présente donc un avantage, au moins chez ceux porteurs de RS. Le médicament s'accompagne cependant certains effets secondaires tels qu'asthénie, nausées, dyspnée, hypertension et céphalées. A noter également que les patients présentant des mutations ASXL1, TET2, SF3B1 sont plus susceptibles d'obtenir une réponse avec LUS qu'avec EPO (9).

D'autres nouvelles molécules ciblant la voie du TGF- $\beta$  sont à l'étude. Le KER-050, en inhibant la signalisation d'un sous-ensemble de protéines de la famille TGF- $\beta$ , augmente non seulement les taux de GR mais aussi de plaquettes. Les résultats d'une analyse préliminaire portant sur les 59 patients sont informatifs puisque 40% des patients atteignent l'objectif principal d'IT pour au moins 8 semaines, alors que 50% d'entre eux voient leur hémogramme s'améliorer, y compris en cas de transfusions itératives (10).

## CIBLER LES MUTATIONS SOMATIQUES : INHIBITEURS DE L'ISOCITRATE DÉSHYDROGÉNASE ET DU SPLICEOSOME

Les mutations ciblant IDH1 ou IDH2 (isocitrate déshydrogénases 1 et 2) sont détectées chez environ 10 % des patients atteints de SMD. Il s'agit de mutations avec 'gain de fonction' qui altèrent la différenciation des cellules hématopoïétiques. Bien que les inhibiteurs d'IDH1/2, ivosi-



denib et enasidenib, soient actuellement largement développés dans les SMD-HR, certains essais cliniques évaluent également leur efficacité dans les SMD-FR (11,12). En outre, l'enasidenib permet d'augmenter la différenciation érythroïde des progéniteurs de cellules souches hématopoïétiques (PCSH) (13), et dans ce cadre, fait actuellement l'objet d'études dans les SMD-FR sans mutation d'IDH2.

D'autres thérapies ciblées concernent les inhibiteurs du spliceosome. Parmi eux, H3B8800 est une petite molécule qui module le splicing (épissage) (14). Dans une étude de phase 1 menée chez des patients porteurs de mutations du splicing, aucune réponse franche n'a été obtenue sous réserve de quelques patients ayant acquis une IT (15). Compte tenu de la fréquence élevée des mutations du splicing dans les SMD, d'autres inhibiteurs sont à l'étude.

## CIBLER L'ACTIVITÉ DES TÉLOMÉRASES

Les SMD sont caractérisés par une augmentation de l'activité des télomérases, ce qui favorise l'expansion des cellules tumorales clonales. L'imetelstat, premier agent de sa catégorie, est un inhibiteur compétitif de l'activité enzymatique des télomérases. Il induit l'apoptose des PCSH malignes tout en épargnant leurs homologues normaux, ce qui permet le rétablissement de l'érythropoïèse.

Dans l'étude IMerge de phase 2 qui concerne 57 patients atteints de SMD-FR DT (61% de SMD-RS), l'imetelstat a permis d'atteindre une IT prolongée d'au moins 8 semaines chez 42% des patients, pour une durée médiane de 65 semaines (16). La myélosuppression est l'effet secondaire principal observé avec cette drogue.

Dans l'étude IMerge de phase 3, l'imetelstat a été comparé à un placebo chez des patients atteints de SMD-FR DT après échec de l'EPO (17). L'objectif principal, à savoir l'IT pendant au moins 8 semaines, a été atteint dans 40% des cas chez les patients sous imetelstat contre 15 % chez ceux sous placebo, pour une durée de réponse significativement plus longue (52 contre 13 semaines), un avantage observé dans tous les sous-groupes, y compris chez les patients porteurs de SMD sans RS. En termes de sécurité, des taux similaires de saignements et d'infections de grade  $\geq 3$  ont été observés avec l'imetelstat et le placebo.

## CIBLER LA VOIE DU FACTEUR INDUCTIBLE À L'HYPOXIE (HIF)

Cette voie métabolique est impliquée dans la régulation de l'hématopoïèse. Le roxadustat (ROX) imite la réponse naturelle de l'organisme aux conditions d'hypoxie en inhibant la prolyl hydroxylase HIF, ce qui permet la transcription et l'expression des gènes nécessaires à l'érythropoïèse. Ce médicament augmente l'hémoglobine et l'EPO

chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (18,19).

L'essai MATTERHORN de phase 3, comparant ROX à un placebo chez des patients atteints de SMD-FR sans del(5q), peu transfusés, mais en échec d'un traitement par EPO, n'a pas atteint son objectif principal d'IT d'au moins 8 semaines (20).

## CIBLER LES VOIES DE SIGNALISATION DE L'INFLAMMATION

Des données récentes évoquent le fait que l'inflammation puisse conduire à une prolifération sélective de cellules souches aberrantes dans les SMD, tout en inhibant l'hématopoïèse saine, aggravant les cytopénies (21). Plusieurs agents ciblant les voies immunitaires/inflammatoires sont ainsi à l'étude. L'une de ces voies concerne IRAK4, impliqué dans l'hyperactivation de NF $\kappa$ B. L'inhibition d'un des isoformes d'IRAK4 entrave la prolifération des cellules leucémiques (22). Les inhibiteurs d'IRAK4 tels que l'emausertib sont en cours d'évaluation dans les SMD-FR (23).

Un autre agent interférant avec la signalisation immunitaire est le canakinumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine IL-1 $\beta$  qui joue un rôle majeur dans l'inflammation. Ce médicament est déjà autorisé par la FDA dans les maladies inflammatoires et oncologiques induites par l'IL-1 $\beta$ . Une étude de phase 2 est actuellement en cours (24).

Les différentes options thérapeutiques (y compris investigationnelles) en cas de SMD-FR sont reprises dans la Figure 1.

## SMD DE HAUT RISQUE (SMD-HR)

Chez les patients atteints de MDS-HR, les options thérapeutiques n'ont quasi pas évolué depuis près de 15 ans, les azanuclosides restant le standard de traitement pour la majorité des patients.

## AZACITIDINE, UN STANDARD INDÉBOULONNABLE...!

L'azacitidine (AZA) est le seul médicament qui a permis d'améliorer la survie des patients atteints de SMD-HR par rapport aux traitements classiques (24,5 contre 15,0 mois) dans un vaste essai randomisé publié en 2009 (25). Malheureusement, les données de vie réelle sont moins optimistes, avec une survie médiane allant de 14 à 19 mois (26). Invariablement, tous les patients progressent et, en cas d'échec aux agents hypométhylants (AHM), leur pronostic est particulièrement mauvais.

En outre, toutes les combinaisons testées avec les AHM à ce jour n'ont pas permis de démontrer un quelconque avantage en termes de survie. Parmi elles, le lénalidomide, un immunomodulateur, le vorinostat et le pracinostat, des inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC), le volasertib, un inhibiteur de polo-like kinase, l'elthrombopag et le romiplostim, des agonistes de la thrombopoïétine, et le durvalumab, un inhibiteur de PD-L1 (programmed death-ligand 1).

Plus récemment, trois essais de phase 3 n'ont pas atteint leurs objectifs de recherche. L'association AZA-eprenetapopt (APR-246) (27), une petite molécule qui réactive p53, n'a pas atteint son objectif principal de réponse complète. La combinaison AZA-pevonedistat, un inhibiteur sélectif de l'enzyme activatrice NEDD8, n'a pas permis d'améliorer la survie sans événement ni la survie globale (28). Enfin, un essai de phase 3 associant le magrolimab et agents hypométhylants a été interrompu pour futilité. Cette molécule est pourtant intéressante, il s'agit d'un anticorps ciblant le CD47 surexprimé sur les cellules cancéreuses, anticorps qui supprime le signal «ne me mange pas» envoyé par les cellules cancéreuses aux cellules immunitaires (29).

Le venetoclax, l'inhibiteur sélectif de BCL-2 qui a révolutionné la prise en charge des patients âgés atteints de LMA, est actuellement évalué dans les SMD-HR (30). Dans l'étude de phase 1b, l'association AZA-venetoclax induit un taux de réponse globale de 80%, avec un taux de réponse complète de 40% (16% pour les patients présentant des mutations TP53), avec une survie globale particulièrement favorable pour les patients atteignant la réponse complète (31). Ces données soutiennent l'étude VERONA de phase 3 actuellement en cours, comparant AZA ± venetoclax, avec comme objectif principal, la survie globale.

Le sabatolimab est une nouvelle immunothérapie ciblant TIM-3, une molécule exprimée à la surface des cellules immunitaires mais également, de manière aberrante, à la surface des cellules souches leucémiques (CSL) où il favorise l'auto-renouvellement autocrine de ces cellules et donc la prolifération, alors qu'il n'est pas exprimé à la surface des CSH normales. En se liant à TIM-3, le sabatolimab inhibe la boucle autocrine des CSL, supprime la prolifération et permet l'activation des macrophages qui conduisent à la phagocytose.

L'association AZA ± sabatolimab a fait l'objet d'une étude de phase 2 chez des patients SMD-HR en première ligne thérapeutique, avec la réponse complète et la survie sans progression comme objectifs primaires, objectifs qui n'ont pas été atteints. Un essai randomisé de phase 3 est néanmoins en cours.

La surexpression de RARA (retinoic acid receptor alpha) est une autre cible actionnable avec le tamibarotène, un agoniste sélectif et puissant visant cette cible présente dans près de 50% des SMD-HR. La sensibilité au médica-

ment a été démontrée dans des modèles précliniques de LMA avec RARA élevé, mais pas avec RARA faible. L'association AZA-tamibarotène, évaluée dans une étude de phase 2, s'est montrée efficace, mais uniquement chez les patients RARA positifs, avec des taux de réponse complète de 50%, obtenues dans un délai de 1.2 mois, et un taux de IT de l'ordre de 72%. Ces résultats soutiennent la poursuite de l'évaluation du tamibarotène dans l'essai de phase 3 SELECT-MDS1 actuellement en cours.

## ANTICORPS BISPÉCIFIQUES POUR LES SMD-HR

Les CSL ont une forte expression de CD123 si on les compare par aux CSH normales. De ce fait, le CD123 représente une cible thérapeutique de choix dans les néoplasies myéloïdes, y compris les SMD. Le vibécotamab est un anticorps bispécifique CD3xCD123 qui a montré une activité clinique dans les LMA récurrentes/réfractaires, en particulier dans les cas présentant un faible taux de blastes. Chez des patients atteints de SMD/leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) après échec d'un AHM, le vibécotamab permet d'observer des taux de réponse de 64%, mais seulement 25% en cas de LMA présentant une maladie résiduelle positive. Le vibécotamab est actif chez les patients antérieurement exposés au venetoclax et/ou ayant déjà subi une greffe de CSH (35). L'absence de myélosuppression significative justifie l'association de cet anticorps bispécifique avec d'autres agents dans la LMA, les SMD et la LMMC.

## CONCLUSIONS

L'hétérogénéité génétique et biologique des SMD représente un défi important pour le développement de nouvelles thérapies.

Dans le cas des SMD-FR, de nouveaux traitements sont disponibles pour améliorer les cytopénies, en particulier l'anémie, et plusieurs essais prometteurs ciblant le clone ou l'inflammation sont en cours. Dans le cas du SMD-HR, nous attendons toujours la première percée thérapeutique. Trois essais de phase 3 sont en cours et portent sur l'association d'un agent hypométhylant avec le venetoclax, le sabatolimab ou le tamibarotène. Une évaluation plus poussée des mécanismes de synergie ou de résistance pouvant survenir en présence de thérapies combinées est impératif. Parallèlement, l'immunothérapie avec les anticorps bispécifiques offre de nouvelles perspectives. De nombreux défis restent à relever. Un meilleur accès aux tests génomiques et le développement d'outils plus performants permettant d'allier la biologie de la maladie et le traitement seront nécessaires dans un avenir proche pour améliorer la prise en charge des patients atteints de SMD.

## RÉFÉRENCES

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, *et al.* The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of hematolymphoid tumors: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022; 365(7): 1703-1719.
2. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, *et al.* Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid*. 2022; 1(7).
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, *et al.* International consensus Classification, of Myeloid Neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022; 140(11) : 1200-1228.
4. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, *et al.* A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018; 32(12): 2648-2658.
5. Verma A, Suragani RN, Aluri S, *et al.* Biological basis for efficacy of activin receptor ligand traps in myelodysplastic syndromes. *J Clin Invest*. 2020; 130(2): 582-589.
6. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, *et al.* Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *NEJM*. 2020; 382(2): 140-151.
7. Zeidan A, Platzbecker U, Garcia-Manero G, *et al.* Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood*. 2022; 140(20): 2170-2174.
8. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, *et al.* Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agents naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2023; 402(10399): 373-385.
9. Garcia-Manero G, Platzbecker U, Santini V, *et al.* Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agents, naïve patients with transfusion-dependent (TD) lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS): full analysis of the COMMANDS trial. *ASH*. 2023, #193.
10. Diez-Campelo M, Ross DM, Giagounidis A, *et al.* Durable clinical benefit with Ker-050 treatment: findings from an ongoing phase 2 study in participants with lower-risk MDS. *ASH*. 2023, #199.
11. Sebert M, Cluzeau T, Rauzy O, *et al.* Ivosidenib monotherapy is effective in patients with IDH1 mutated myelodysplastic syndromes (MDS): the Idiome phase 2 study of the GFM group. *Blood*. 2021; 138(suppl 1): 62.
12. Ades L, Dimicoli-Salazar S, Sebert M, *et al.* Enasidenib (ENA) is effective in patients with IDH2 mutated myelodysplastic syndromes (MDS): the Ideal phase 2 study of the GFM group. *Blood*. 2021; 138(suppl 1): 63.
13. Dutta R, Zhang TY, Köhnke T, *et al.* Enasidenib drives human erythroid differentiation independently of isocitrate dehydrogenase 2. *J Clin Invest*. 2020; 130(4): 1843-1849.
14. Seiler M, Yoshimi A, Darman R, *et al.* H3B-8800, an oral available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers. *Nat Med*. 2018; 24(4): 497-504.
15. Steensma DP, Wermke M, Klimek VM, *et al.* Phase I first-in-human dose escalation study of the oral SF3B1 modulator H3B-8800 in myeloid neoplasms. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3542-3550.
16. Steensma DP, Fenaux P, Can Eygen K, *et al.* Imetelstat achieves meaningful and durable transfusion independence in high transfusion-burden patients with lower-risk myelodysplastic syndromes in a phase 2 study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(1): 48-56.
17. Komrokji RS, Santini V, Fenaux P, *et al.* Efficacy of imetelstat in achieving red blood cell transfusion independence (RBC-TI) across different risk subgroups in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) relapsed/refractory to erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in IMerge phase 3 study. *ASH*. 2023, #194.
18. Chen N, Hao C, Peng X, *et al.* Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *NEJM*. 2019; 381(11): 1001-1010.
19. Chen N, Hao C, LIU BC, *et al.* Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *NEJM*. 2019; 381(11): 1011-1022.
20. Mittelman M, Henry DH, Glaspy J, *et al.* Efficacy and safety of Roxadustat for treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) with low red blood cell (RBC) transfusion burden: results of the phase III Matterhorn study. *ASH*. 2023, #195
21. Caiado F, Pietras EM, Manz MG. Inflammation as a regulator of hematopoietic stem cell function in disease, aging, and clonal selection. *J Exp Med*. 2021; 218(7): e20201541.
22. Smith MA, Choudhary GS, Pellagatti A, *et al.* U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms and activates innate immune pathways in myeloid malignancies. *Nat Cell Biol*. 2019; 21(5): 640-650.
23. Garcia-Manero G, Silvermann LR, Yan L. Phase 1b trial of IRAK1/4 inhibition for low-risk myelodysplastic syndromes refractory/resistant to prior therapies: a trial in progress. *ASH*. 2023, #3247.
24. Rodriguez-Sevilla JJ, Adema V, Chien KS, *et al.* A phase 2 study of canakinumab in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukemia; *ASH*. 2023, #1866.
25. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, *et al.* Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(3): 223-32.
26. Zeidan A, Salimi T, Epstein RS. Real-world use and outcomes of hypomethylating agent therapy in higher-risk myelodysplastic syndromes: why are we not achieving the promise of clinical trials? *Future Oncol*. 2021; 17(36): 5163-5175.
27. Sallman DA, DeZern A, Garcia-Manero G, *et al.* Eprenetapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2021; 39(14): 1584-1594.
28. Ades L, Girshova L, Doronin VA, *et al.* Pevonedistat plus azacitidine vs azacitidine alone in higher-risk MDS/chronic myelomonocytic leukemia or low-blast-percentage AML. *Blood Adv*. 2022; 6(17): 5132-5145.
29. Sallmann DA, Al Malki MM, Asch AS, *et al.* Magrolimab in combination with azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes: final results of a phase 1b study, *J Clin Oncol*. 2023; 41(15): 2815-2826.
30. Komrokji RS, Singh AM, Ali NA, *et al.* Assessing the role of venetoclax in combination with hypomethylating agents in higher risk myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer J*. 2022; 12(11): 148.
31. Garcia J, Platzbecker U, Odenike O, *et al.* Efficacy and safety of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of patients with treatment-naïve, higher-risk myelodysplastic syndromes. *ASH*. 2023, #319.
32. Brunner AM, Esteve J, Porkka K, *et al.* Phase 1b study of sabatolimab (MBG453), a novel immunotherapy targeting TIM-3 antibody, in combination with decitabine or azacitidine in high- or very high-risk myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2023 nov 22. doi:10.1002/ajh.27161.

33. Zeidan A, Ando K, Rauzy O, *et al.* Sabatolimab plus hypomethylating agents in previously untreated patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (STIMULUS-MDS1) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2024; 11(1): e38-e50.
34. de Botton S, Cluzeau T, Vigil C, *et al.* Targeting RARA overexpression with tamibarotene, a potent and selective RARa agonist, is a novel approach in AML. *Blood Adv.* 2023; 7(9): 1858-1870.
35. Nguyen N, Ravandi F, Wang SA, *et al.* A phase II study of vibecotamab, a CD3-CD123 bispecific T-cell engaging antibody for MDS and CMML after hypomethylating failure and MRD positive AML. *ASH.* 2023, #322.

## CORRESPONDANCE

Pre Marie-Christiane Vekemans  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Innovations dans la prise en charge du myélome multiple en 2024 : le rôle incontournable de l'immunothérapie

Marie-Christiane Vekemans

## Innovations in multiple myeloma management in 2024: the key role of immunotherapy

In recent years, new therapies, mainly consisting of monoclonal antibodies like daratumumab and isatuximab, have revolutionized the management of patients with multiple myeloma (MM). Despite these advances, MM remains incurable, and patients who have become refractory to the three therapeutic classes of drugs, including proteasome inhibitors, immunomodulators, and monoclonal antibodies, have a particularly poor prognosis, which highlights the need for new treatment strategies. The development of novel immunotherapeutic approaches, such as antibody-drug conjugates, bispecific antibodies, and CAR T-cells, marks a turning point for heavily pre-treated patients, while revolutionizing their future. In this article, we have reviewed the contributions of these therapies to the current treatment landscape.

### KEYWORDS

Immunotherapy, relapsed/refractory multiple myeloma, monoclonal antibody, daratumumab, antibody-drug conjugates, bispecific antibodies, CAR-T

**Ces dernières années, l'introduction de nouvelles thérapeutiques, principalement les anticorps monoclonaux tels que le daratumumab et l'isatuximab, a permis de révolutionner la prise en charge des patients atteints de myélome multiple. Cependant, le myélome reste une maladie incurable, et les patients réfractaires aux différentes classes thérapeutiques que sont les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux ont un pronostic particulièrement réservé, justifiant le développement de nouvelles voies de traitement. Le développement récent de nouvelles approches immunothérapeutiques telles que les anticorps monoclonaux conjugués, les anticorps bispécifiques et les cellules CAR T marque un tournant pour ces patients lourdement prétraités, et révolutionne leur devenir. Nous revoyons l'apport de ces différentes thérapies dans le paysage thérapeutique actuel.**

## INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique caractérisé par la prolifération clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse, habituellement associé à des taux élevés d'immunoglobulines monoclonales dans le sang et/ou l'urine. Il représente 1% de tous les cancers, 10% des cancers hématologiques. Plus de 1100 personnes sont diagnostiquées avec un MM chaque année en Belgique. L'âge moyen au diagnostic est 70 ans. Bien que les causes de l'affection ne soient pas établies, on sait que le MM est toujours précédé d'un état asymptomatique appelé

gammopathie monoclonale de signification indéterminée (ou MGUS selon l'acronyme anglais)(Landgren, Blood 2009), associé à un risque de progression d'environ 1 % par an, que l'incidence du MM augmente avec l'âge, et est 2-3x plus fréquent dans la race noire (1-5). Les facteurs cytogénétiques ont aussi un rôle pronostique dans le MM qui est défini comme étant à 'haut risque' sur base de la présence de certaines anomalies parmi lesquelles figurent la délétion chromosomique del(17p), les translocations t(4;14), t(14;16) et t(14;20) et les anomalies du chromo-

some 1. Le MM est dit 'symptomatique' en présence d'un 'quatuor' de symptômes connus sous l'acronyme 'CRAB' qui fait référence à la présence d'une hypercalcémie, d'une insuffisance rénale, d'une anémie ou d'une atteinte osseuse, la présence d'un de ces éléments imposant la mise en traitement.

Sur les 20 dernières années, la prise en charge du MM a été le cadre d'une révolution sans précédent. Alors que durant des décennies, le traitement était limité à l'usage des agents alkylants et des corticostéroïdes, les avancées plus récentes reposent sur l'introduction de l'autogreffe (ASCT) d'une part, et l'introduction de nouvelles classes de molécules telles que les inhibiteurs du protéasome (bortezomib et carfilzomib) et les immunomodulateurs (lénalidomide et pomalidomide). Un nouveau tournant est survenu en 2015 avec l'introduction de deux anticorps monoclonaux, le daratumumab et l'elotuzumab. Le daratumumab en particulier, a marqué le traitement du MM et fait maintenant partie des schémas thérapeutiques que ce soit chez les patients nouvellement diagnostiqués ou ceux en rechute. Ces dernières années voient s'étendre cet arsenal thérapeutique avec l'introduction d'autres immunothérapies que ce soit l'isatuximab, un autre anticorps, ou d'autres formes d'immunothérapie, les immunoconjugués, les anticorps bispécifiques et les CAR-T.

Cette revue couvre certains aspects fondamentaux de l'immunothérapie du MM, en soulignant les avancées réalisées dans ce domaine au cours de la dernière décennie.

## ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-CD38

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée à la surface des plasmocytes normaux mais surtout des plasmocytes néoplasiques. Son rôle principal découle de son activité enzymatique impliquée dans la régulation du calcium intracellulaire. En ciblant CD38, les anticorps monoclonaux anti-CD38 combinent la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, mais impliquent aussi la phagocytose, le complément, induisant l'apoptose. Le daratumumab est un anticorps monoclonal IgG1k considéré maintenant comme un acteur majeur dans la prise en charge des patients atteints de MM. Combiné au lénalidomide (dara-VRD)-bortezomib-dexaméthasone, le daratumumab représente un standard de traitement incontournable pour les patients nouvellement diagnostiqués (MMND), indépendamment de leur statut d'éligibilité à la greffe (6-7). Parallèlement, les trithérapies associant le daratumumab et la dexaméthasone au lénalidomide ou au bortezomib sont devenus des standards de traitement pour les MM en rechute ou réfractaire (MMRR)(8).

Les effets secondaires principaux du daratumumab portent sur des réactions à la perfusion, associant éruptions cutanées, céphalées, toux, congestion nasale et

dyspnée, nausées et vomissements, observées chez jusqu'à 50 % des patients recevant le médicament, mais habituellement limitées à la première injection, et prévenues par l'administration préalable d'un glucocorticoïde, anti-histaminique et/ou d'un inhibiteur des leucotriènes (par exemple, montelukast). Le daratumumab peut interférer avec le typage sanguin en se liant au CD38 présent sur les globules rouges, générant un test de Coombs indirect positif, problème qui peut être contourné en effectuant un typage sanguin avant sa première administration. L'utilisation du daratumumab favorise les infections principalement en raison de son effet immunosuppresseur sur la moelle osseuse et de la survenue d'une hypogammaglobulinémie, ce qui justifie l'utilisation d'antimicrobiens prophylactiques tels que le cotrimoxazole pour prévenir les infections opportunistes à *Pneumocystis jiroveci*, et dans les cas d'infections pulmonaires récurrentes, une substitution par immunoglobulines.

L'isatuximab est un autre anticorps monoclonal chimérique IgG1k humanisé anti-CD38, introduit plus récemment. Son mode d'action est similaire à celui du daratumumab, bien qu'il se lie à un épitope distinct de celui qui lie le daratumumab. L'isatuximab est approuvé en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients en rechute après au moins deux traitements antérieurs comprenant un inhibiteur du protéasome et le lénalidomide, sur base de l'essai de phase 3 ICARIA. Cette combinaison améliore la survie sans progression (SSP) des patients de manière significative (11,5 mois vs. 6,5 mois) (9). L'isatuximab est aussi approuvé en association avec le carfilzomib pour les patients en rechute après 1-3 traitements antérieurs, selon l'essai de phase 3 IKEMA (10) mais n'est malheureusement, malgré ces résultats impressionnants, pas remboursé en Belgique actuellement.

Les effets secondaires rapportés avec l'isatuximab sont sensiblement similaires à ceux décrits avec le daratumumab.

## ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-SLAMF7

La famille des molécules d'activation lymphocytaire de signalisation (SLAMF) comporte un groupe de glycoprotéines transmembranaires quasi exclusivement exprimés à la surface des plasmocytes qu'ils soient normaux ou pathologiques mais aussi sur les cellules NK. L'un des membres de cette famille, SLAMF7 (ou CS1), représente une autre cible importante dans la recherche de nouveaux agents immunologiques ayant une activité anti-myéломateuse.

L'elotuzumab (Elo) est un anticorps monoclonal IgG1k humanisé anti-SLAMF7, qui contrairement aux anticorps anti-CD38, n'a pas d'activité en monothérapie. Il est approuvé en association avec le lénalidomide

et la dexaméthasone (Rd) sur base des résultats de l'essai ELOQUENT-2 chez les patients atteints de MMRR, après 1-3 lignes thérapeutiques antérieures. Dans cet essai, 646 patients ont été randomisés pour recevoir la combinaison Rd avec/sans Elo, la combinaison Elo-Rd permettant d'observer une réduction de 30 % du risque de décès ou de progression (11). Un autre essai, ELOQUENT-3, a inclus des patients atteints de MMRR exposés à au moins deux thérapies antérieures et réfractaires à la fois au lénalidomide et à un inhibiteur du protéasome, et a montré l'avantage d'associer l'Elo au pomalidomide sans mettre en évidence de problème accru de sécurité (12). Cette dernière combinaison n'est pas remboursée en Belgique.

## AUTRES CIBLES, AUTRES EFFETS SECONDAIRES

La véritable avancée de ces dernières années réside dans l'introduction d'autres formes d'immunothérapie, en particulier celles impliquant les cellules T. Ces nouvelles thérapies génèrent de nouveaux concepts. D'une part, ces traitements utilisent de nouvelles cibles telles que BCMA (B cell maturation antigen ou antigène de maturation des cellules B), GPRC5D (G protein coupled receptor 5D ou récepteur couplé à la protéine G, classe C, groupe 5, membre D) ou FcRH5 (Fc receptor-like protein 5 ou protéine type-récepteur FC). Le plus étudié est BCMA, une glycoprotéine transmembranaire de 184 acides aminés appartenant à la famille des facteurs TNF, quasi exclusivement exprimée sur cellules plasmocytaires, et surexprimée sur les cellules myélo-mateuses.

D'autre part, ces thérapies nous confrontent à de nouveaux effets secondaires que ceux habituellement rencontrés avec la chimiothérapie conventionnelle, les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs ou les anticorps monoclonaux simples. Il s'agit par exemple des syndromes de relargage des cytokines (CRS) ou troubles neurologiques tels les ICANs (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires). Néanmoins, ces molécules représentent un véritable espoir pour les patients réfractaires aux 3 classes thérapeutiques, qui sans accès à ces composés ne peuvent espérer une SPP médiane de plus de 6 mois et une survie médiane de plus d'un an (13).

## IMMUNOCONJUGUÉS

Les immunoconjugués sont apparus au cours de la dernière décennie. Ils jouent un rôle important dans la thérapie de nombreux cancers, tels que les cancers du sein et du col de l'utérus, les leucémies aiguës, la

maladie de Hodgkin et d'autres types de lymphomes. Ces composés combinent un anticorps lié de manière covalente à une toxine ou à un isotope.

Dans le MM, le représentant de cette classe thérapeutique est le belantamab mafodotin, un anticorps humanisé ciblant BCMA, approuvé en 2020 sur base de l'étude DREAMM-2, une étude concernant 196 patients exposés à 4 lignes de traitement antérieures et réfractaires aux 3 classes thérapeutiques. Chez ces patients, le belantamab permet d'observer des taux de réponse globale de l'ordre de 34% pour une SSP médiane de 4,9 mois (14). Cependant, dans l'essai de confirmation requis par la FDA (DREAMM-3), le belantamab utilisé en monothérapie et comparé à la combinaison pomalidomide-dexaméthasone, n'a pas permis de démontrer de bénéfice en terme de SSP, menant au retrait de son autorisation (15). Néanmoins, plusieurs essais ultérieurs mettent en évidence le bénéfice d'utiliser le belantamab en association avec d'autres molécules, comme le bortezomib avec résultats plus qu'encourageants (16).

Parmi les effets secondaires du belantamab, outre une possible atteinte des lignées sanguines, le plus marquant consiste en des modifications de l'épithélium cornéen, habituellement réversibles, qui peuvent entraîner une perte de vision, des ulcères cornéens, une vision floue et une sécheresse oculaire, mal contrôlés par les corticostéroïdes locaux mais qui peuvent être améliorés par une réduction de dose (17).

## ANTICORPS BISPÉCIFIQUES

Les anticorps bispécifiques ont la particularité de cibler 2 épitopes à la fois, d'une part, un épitope à la surface des cellules tumorales, et d'autre part, un épitope à la surface des cellules effectrices (lymphocytes), le plus souvent CD3. Bien que le concept comporte une multitude de variantes, la stratégie de base est donc de mettre en contact les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules tumorales entraînant la lyse de ces dernières. La destruction cellulaire est attribuée aux effets combinés de deux protéines, la perforine qui génère des pores transmembranaires dans les cellules tumorales, et le granzyme B qui traverse les canaux ainsi formés pour activer l'apoptose.

Les anticorps bispécifiques offrent certains avantages théoriques en contournant certains processus normalement associés aux réponses immunitaires, tels que les molécules de costimulation, les cellules présentatrices d'antigènes ou l'interaction entre les antigènes et les complexes majeurs d'histocompatibilité. En outre, la modification de l'affinité relative de chaque bras de l'anticorps pour sa cible spécifique permet d'ajuster

les propriétés thérapeutiques de chaque construction afin d'optimiser les paramètres biopharmaceutiques et l'activité, en rendant par exemple ces produits «prêts à l'emploi». Cette technologie a été appliquée avec succès pour la première fois en oncologie avec l'approbation en 2014 du blinatumomab, bispécifique ciblant CD19, incontournable dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë B.

Dans le MM, le premier représentant de cette classe est le teclistamab, un anticorps bispécifique anti-BCMA remboursé en Belgique depuis fin 2023 pour le traitement des patients en rechute après 3 lignes de traitement et exposés aux 3 classes thérapeutiques, sur base de l'étude d'enregistrement MajesTEC-1. Dans cet essai portant sur 165 patients largement prétraités (moyenne de 5 lignes antérieures), le teclistamab permet d'observer des taux de réponse globale de l'ordre de 63%, de réponses complètes de l'ordre de 40%, avec une SPP médiane de 11 mois, ce qui le compare de façon très favorable aux traitements conventionnels disponibles (18).

Sur base de ces résultats positifs, le teclistamab fait maintenant l'objet d'études en association, par exemple avec le nirogacestat, un inhibiteur de la gamma-sécrétase qui permet de prolonger son effet (MajesTEC-2, phase 1b), mais aussi avec le daratumumab (MajesTEC-3, phase 3) ou en première ligne chez les patients inéligibles à l'autogreffe, en association avec dara-R, en comparaison au dara-Rd (MajesTEC-7).

Les effets secondaires concernent la survenue de CRS, habituellement limités à des grades 1-2, des cytopénies et des infections (45% de grade 3-4), y compris des réactivations CMV et des infections fongiques. Ces infections sont liées à la déplétion T et l'hypogammaglobulinémie profonde induits par le traitement, justifiant un suivi attentif et la prescription d'une substitution mensuelle par immunoglobulines.

L'elranatanab est un autre anticorps bispécifique ciblant BCMA, approuvé en 2023, sur base de l'essai de phase 3 MagnetisMM-3, avec des taux de réponse globale de l'ordre de 61,0 %, réponse complète de l'ordre de 35 % dans une cohorte de 123 sujets MMRR après un suivi médian de 14,7 mois (19). Ce produit est maintenant en cours d'investigation en première ligne chez les patients non-éligibles à la greffe (MagnetisMM-6) ou en maintenance après autogreffe en comparaison au lénalidomide.

Les effets indésirables sont globalement similaires à ceux rencontrés avec le teclistamab. L'administration bihebdomadaire de l'elranatanab permet de réduire le nombre total d'effets indésirables de grade 3-4 sans compromettre l'efficacité (19).

Des antigènes de surface autre que BCMA servent également de cibles pour les anticorps bispécifiques dans le cadre du MM. L'un de ces antigènes est GPRC5D, récepteur exprimé principalement à la surface des cellules myélomateuses, mais aussi sur les tissus kératinisés, ce qui explique une partie de sa toxicité.

Le talquetamab est un anticorps bispécifique anti-GPRC5D évalué en monothérapie chez 288 patients en rechute dans l'essai MonumentAL-1. À la dose hebdomadaire de 405 µg/kg, son efficacité est comparable à celle observée avec les anticorps anti-BCMA. Les réponses semblent néanmoins plus durables en allongeant les intervalles entre les administrations (20). La tolérance est similaire à celle observée avec d'autres anticorps bispécifiques, à la différence près de la survenue de toxicités cutanées, dystrophies unguéales et dysgueusie s'expliquant par la distribution du récepteur au niveau des tissus kératinisés, et des taux d'infections moindres comparés aux bispécifiques anti-BCMA (7% d'infections de grade 3-4 dans l'essai MonumentAL-1, contre 44,8 % dans l'essai MajesTEC-1).

Forimtamig est un autre bispécifique ciblant GPRC5D actuellement en investigation.

Une autre cible non-BCMA est le FcRH5, exprimé de manière préférentielle sur tous les plasmocytes malins, récepteur ciblé par le cevostamab qui fait actuellement l'objet de six essais cliniques dans le cadre du MM en rechute.

Seul le teclistamab est remboursé à ce stade en Belgique.

## CAR-T CELLS

La dernière décennie a vu émerger la thérapie par CAR-T (chimeric antigenic receptor T ou récepteur antigénique chimérique T), une stratégie d'immunothérapie qui vise à combattre les cellules tumorales en s'appuyant sur le propre système immunitaire du patient. Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T modifiés génétiquement dans le but de reconnaître puis d'éliminer les cellules tumorales. Les lymphocytes du patient sont prélevés par aphaérèse, puis modifiés génétiquement en laboratoire pour leur permettre d'exprimer à leur surface une 'antenne' qui pourra reconnaître une cible à la surface des cellules malignes, avant d'être multipliés puis réinjectés au patient. Ce traitement s'administre en une seule injection ce qui le différencie de toute autre forme de traitement, quelle qu'elle soit.

Cette technique fait déjà partie de l'arsenal thérapeutique permettant de traiter des lymphomes réfractaires et certaines leucémies de l'enfant.

Dans le myélome, c'est BCMA qui est principalement utilisé comme cible. Les 2 CAR-T les plus prometteurs et pour lesquels nous disposons de données à l'heure



actuelle sont l'idecaptogene vicleucel (ide-cel) et le ciltcaptogene autoleucel (cilta-cel).

L'efficacité de l'**ide-cel** a été évaluée pour la première fois dans l'essai KarMMa-1, avec des taux de réponse globale de l'ordre de 81%, réponses complètes de l'ordre de 39%, chez 140 patients atteints de MMRR, exposés aux 3 classes thérapeutiques. La SSP médiane est de 12,1 mois. Les effets secondaires portent sur la survenue de CRS et ICANS, mais de grade limité (21).

Sur base de ces résultats, a été initié un essai de phase 3, KarMMa-3, essai visant à comparer l'ide-cel aux schémas standard en usage dans ce groupe de patients réfractaires (dara-Vd, dara-Pd, ixazomib-Rd, Elo-Pd, Kd). L'usage de l'ide-cel améliore de manière impressionnante la SSP (13,3 contre 4,4 mois)(22).

L'efficacité du **cilta-cel** a été évaluée chez 113 patients atteints de MMRR multi-traités, avec des taux de réponse globale de 98 %, réponse complète de plus de 80%, une SSP médiane de 35 mois et une durée médiane de réponse de 34 mois (23). Comme l'ide-cel, le cilta-cel se révèle nettement supérieur en terme d'efficacité par rapport aux standards de traitement chez les patients réfractaires au lénalidomide, avec une SSP à 12 mois de 76 % pour cilta-cel contre 49 % pour les traitements standards (24).

Forts de ces données encourageantes, de nombreux essais sont en cours afin de positionner les CAR-T dans les phases moins avancées de la maladie. Dans l'essai CARTITUDE-4, cilta-cel est comparé à dara-Pd ou dara-Vd chez des patients en rechute ayant reçu 1 à 3 lignes antérieures de traitement. Un autre essai très attendu est CARTITUDE-6 qui évalue l'efficacité du cilta-cel par rapport à l'autogreffe chez les patients en première ligne thérapeutique éligibles à la greffe, après traitement d'induction par dara-VRD.

Bien qu'il n'y ait pas de comparaison directe entre cilta-cel et ide-cel, les données d'efficacité du cilta-cel semblent supérieures à celles de l'ide-cel, dont les taux de réponse sont plus conformes aux résultats actuellement disponibles avec les anticorps bispécifiques ciblant BCMA.

Comme pour les bispécifiques, d'autres produits cellulaires CAR-T visant d'autres cibles sont en cours d'évaluation, avec des degrés d'efficacité préliminaire variables (25).

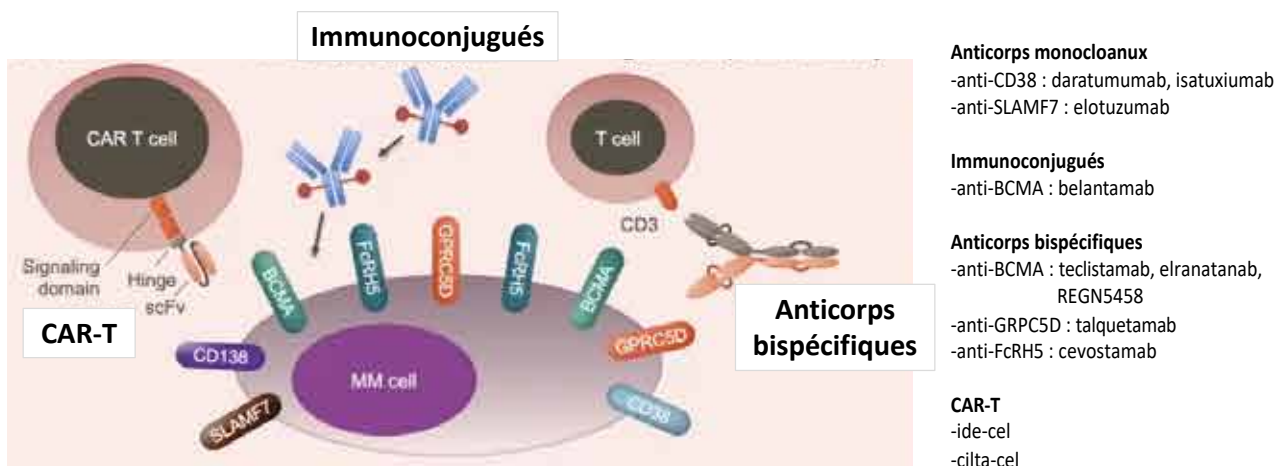
Nous n'avons pas accès aux CAR-T actuellement en Belgique, en dehors d'études cliniques.

## CONCLUSION

Le traitement du myélome a progressé de manière incroyable au cours des 2 dernières décennies. Même si le mot guérison n'est pas encore d'actualité, les traitements actuels permettent d'obtenir un contrôle profond et prolongé de la maladie tout en maintenant une qualité de vie très correcte, grâce à des médicaments au meilleur profil de tolérance.

Depuis près de 10 ans, l'apport des anticorps monoclonaux anti-CD38 a révolutionné le pronostic de l'affection, et ce quel que soit l'âge ou le type de traitement considéré, en première ligne ou en rechute. Les années 2020 voient apparaître les immunothérapies innovantes utilisant des anticorps bispécifiques ou les thérapies cellulaires de type CAR-T, des traitements prometteurs qui offrent des perspectives de diversification des cibles sur les cellules tumorales et de nombreuses modalités de combinaison ou de séquençage thérapeutique.

FIGURE 1. LES NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES, LES NOUVELLES IMMUNOTHÉRAPIES



## RÉFÉRENCES

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, *et al.* A long-term study of prognosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002; 346: 564–9.
2. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, *et al.* Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018; 378: 241–9.
3. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009; 113: 5412–7.
4. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, *et al.* Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey. *Leukemia* 2014; 28: 1537–42.
5. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, *et al.* Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in 12,309 individuals 10 to 49 years old: a population-based study from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Blood Cancer J.* 2017; 7: e618.
6. 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.
7. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, *et al.* Phase 3 randomized study of daratumumab (dara) + bortezomib, 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.
8. Facon T, Kumar S, Plesner T, *et al.* Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma. *NEJM.* 2019; 380(2): 2104–2115.
9. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV *et al.* Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 394: 2096–2107.
10. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, *et al.* Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10292): 2361–2371.
11. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A, *et al.* therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *NEJM.* 2015; 373: 621–631.
12. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, *et al.* Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: Final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J.* 2020; 10: 91.
13. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, *et al.* LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2022; 36(5): 1371–1376.
14. Lonial S, Lee HC, Badros A *et al.* Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): A two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 21: 207–221.
15. Weisel K, Hopkins TG, Fecteau D, *et al.* DREAMM-3: A phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy compared with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (pom/dex) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood.* 2019; 134 (Suppl. 1): 1900.
16. Rifkin R, Boyd K, Grosicki S, *et al.* DREAMM-7: A phase III study of the efficacy and safety of belantamab mafodotin with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br Haematol.* 2021; 193: 172–173.
17. Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, *et al.* Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in human clinical trials. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31: 589–604.
18. Moreau P, Garfall A, van de Donk N, *et al.* Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022; 387(6):495–505.
19. Lesokhin A, Tomasson M, Arnulf B, *et al.* Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023; 29(9): 2259–2267.
20. Chari A, Minnema M, Berdeja J, *et al.* Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022 Dec 15;387(24):2232–2244
21. Munshi N, Anderson L, Shah N, *et al.* Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):705–716.
22. Rodriguez-Otero P, Ailawahdi S, Arnulf B, *et al.* Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023 Mar 16;388(11):1002–1014.
23. Martin T, Usmani S, Berdeja J, *et al.* Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J. Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1265–1274.
24. San Miguel J, Dhakal B, Yong K, *et al.* Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023 Jul 27;389(4):335–347
25. Mailankody S, Devlin S, Landa J, *et al.* GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. *N Engl J Med.* 2022 Sep 29;387(13):1196–1206.

## CORRESPONDANCE

Pre Marie-Christiane Vekemans  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# L'hémato-oncologie pédiatrique : une spécialité à part entière

Gabriel Levy<sup>1</sup>, Cécile Boulanger<sup>1</sup>, Bénédicte Brichard<sup>1</sup>, Manon Le Roux<sup>1</sup>, Maelle de Ville de Goyet<sup>1</sup>, An Van Damme<sup>1</sup>

## Pediatric hemato-oncology: a specialty in itself

Pediatric hemato-oncology deals with cancers occurring in patients from birth to the age of 16 years. Due to the low prevalence of these diseases, which constitute 1% of all cancers, the therapies are thus directed at rare diseases.

Pediatric cancers encompass more than 60 different entities, with their frequency varying according to children's age. In absolute numbers and across all ages, hematological malignancies are the most common, accounting for 39% of cancers in children aged 0–14 years old (27% leukemias and 12% lymphomas), followed by central nervous system tumors (27%). Although the histology of pediatric cancers may be similar to that of adult neoplasias, their biology and predisposing factors are quite distinct.

Treatment of pediatric tumors, conducted exclusively in tertiary centers, is multidisciplinary, aiming at treating the pathology but also at maintaining the children within their family and social environment. With survival rates exceeding 80%, the prevention and treatment of long-term side-effects also require special focus.

Encouraged by international studies, pediatric oncology specialists are now seeking to collaborate with adult oncology colleagues to treat adolescents and young adults aged 16 to 35 years, covering a group with specific pathologies, as well as precise social and therapeutical needs.

### KEYWORDS

**Pediatric hemato-oncology, predisposition, pediatric hemato-oncology center, Belgium, long-term side-effects, adolescents, young adults**

**L'hémato-oncologie pédiatrique prend en charge les cancers survenant chez les patients de la naissance à l'âge de 16 ans. Du fait de la faible prévalence de ces pathologies (1% des cancers), elle ne se concentre que sur la prise en charge de maladies rares.**

**Les cancers pédiatriques représentent plus de 60 entités différentes dont la fréquence varie en fonction de l'âge des enfants. En nombre absolu et tous âges confondus, les tumeurs malignes hématologiques sont les plus fréquentes (39% chez les 0-14ans, dont 27% de leucémies et 12% de lymphomes), suivies des tumeurs du système nerveux central (27%). Si leur histologie peut être similaire aux néoplasies de l'adulte, la physiopathologie des cancers pédiatriques est cependant différente, ainsi que les facteurs y prédisposant.**

**La prise en charge des tumeurs pédiatriques, réservée aux centres tertiaires, est pluridisciplinaire et vise au traitement de la pathologie, mais aussi au maintien de l'enfant dans le cadre familial, scolaire et social. Du fait de taux de survie dépassant les 80%, elle s'intéresse aussi aux effets secondaires à longs termes des traitements, ainsi qu'à leur prévention et prise en charge.**

**Encouragés par des études internationales, les spécialistes en oncologie pédiatrique cherchent de nos jours à travailler de concert avec leurs collègues d'oncologie adulte pour le traitement de la population des adolescents et jeunes adultes, de 16 à 35, une population aux pathologies et besoins spécifiques, tant sur le plan social que thérapeutique.**

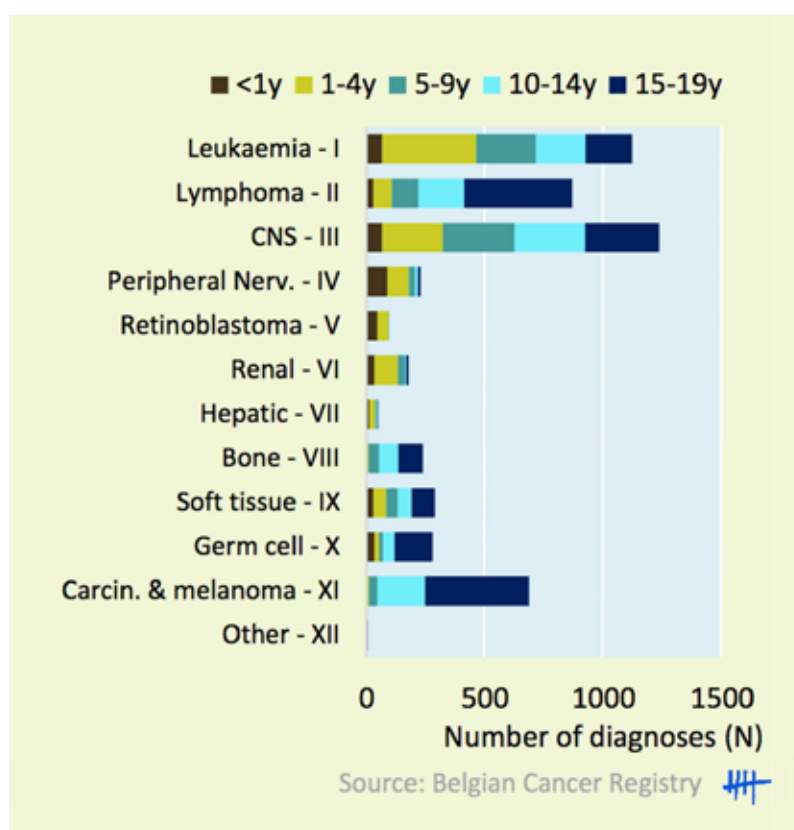
## INTRODUCTION

Les cancers pédiatriques sont généralement définis comme les pathologies tumorales diagnostiquées entre la naissance et l'âge de 16 ans, bien que la limite d'âge supérieure varie selon les registres de 15 à 18 ans. Représentant moins de 1% des cas de cancers, ce sont des maladies rares. Leur fréquence estimée était de 397000/an dans le monde en 2015, ou de 16,4/100 000 personne-année (0-14 ans) (GloboCan de l'organisation mondiale de la santé (OMS)) (1). Ces chiffres sont cependant sous-estimés, notamment pour cause de sous-diagnostic dans les zones plus défavorisées. Pour la Belgique, les diagnostics de nouveaux cas représentent environ 340 cas/an (0-14 ans) (2), avec des taux d'incidence similaires à ceux des autres pays à hauts niveaux de revenus.

Les cancers pédiatriques comptent plus de 60 entités différentes. En nombre absolu et tous âges confondus,

les tumeurs malignes hématologiques sont les plus fréquentes (39% chez les 0-14ans, dont 27% de leucémies et 12% de lymphomes), suivies des tumeurs du système nerveux central (SNC) (27%) (Figure 1). La distribution des sous-types tumoraux varie grandement selon l'âge. Les tumeurs embryonnaires non-SNC sont les néoplasies les plus fréquentes chez les enfants de moins d'un an, puis leur incidence diminue rapidement. En particulier, les rétinoblastomes représentent 11% des tumeurs de l'enfant de moins d'un an, alors qu'ils sont quasi inexistantes au-delà de l'âge de cinq ans. Les autres tumeurs fréquentes dans le jeune âge sont les leucémies et les tumeurs du SNC. Chez les adolescents (15-19 ans), les lymphomes sont les pathologies les plus communes (25 %), suivis des carcinomes et mélanomes (24 %), des tumeurs du SNC (17 %), des leucémies (11 %) et des tumeurs germinales (11 %) (2).

FIGURE 1. LA DISTRIBUTION DES SOUS-TYPES TUMORAUX EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE VARIE GRANDEMENT SELON L'ÂGE



Répartition des sous-types tumoraux en fonction de l'âge en Belgique de 2011 à 2020

## PRÉDISPOSITIONS ET CAUSES ENVIRONNEMENTALES DES CANCERS DE L'ENFANT

Une part non négligeable de tumeurs pédiatriques, estimée à l'heure actuelle au minimum à 14%, serait due à des prédispositions génétiques, syndromiques ou non (3). Les syndromes de Down, de Wiedeman-Beckwith, de Noonan, les neurofibromatoses ou l'ataxie télangiectasie comptent parmi les syndromes de prédisposition les plus connus et s'accompagnent de phénotypes évidents, mais une part non négligeable de prédispositions génétiques proviendrait de la transmission de mutations autosomiques récessives ou à pénétrance variable, ou de polymorphismes parentaux, telles les mutations *SMARCB1/SMARCA4* dans les tumeurs rhabdoïdes ou *RRAS* dans les sarcomes, ou bien encore de l'acquisition *de novo* de mutations à risque. Ainsi, certains types de cancer, une présentation initiale atypique, des localisations multiples d'emblée, ou des tumeurs variées chez un même individu, de même qu'une toxicité excessive aux traitements doivent faire envisager la recherche d'un syndrome de prédisposition, plus encore que l'histoire familiale. Par ailleurs, d'autres facteurs, tels que l'ethnicité des patients, semblent favoriser certaines susceptibilités tumorales, avec, par exemple, un risque accru de LLA B dans les populations hispanophones aux Etats-Unis (4).

Les infections virales à EBV ou HBV sont incriminées parmi les facteurs environnementaux pouvant influencer l'apparition de cancers pédiatriques, respectivement dans les lymphomes de Burkitt (5) ou les carcinomes hépatocellulaires, particulièrement en zone d'endémie. De même, les hautes doses de radiation ionisantes, la radio- ou la chimiothérapie sont des facteurs de risques prouvés de néoplasies secondaires.

Le rôle des infections dans la petite enfance, ainsi que la précocité de la mise en collectivité, semblent par contre apparaître comme des facteurs protecteurs de leucémie aiguë lymphoblastique (LLA) B pédiatrique, du moins pour celles de meilleur pronostic. Par exemple, des précurseurs avec la translocation *ETV6::RUNX1* seraient présents dès la vie embryonnaire chez environ 5% des nouveaux nés (6) et leur expansion, ainsi que l'acquisition d'événements génétiques secondaires, facilitées par des infections plus tardives dans la petite enfance (7).

Parmi les facteurs de risque environnementaux suspectés en pédiatrie, se trouvent des carcinogènes de classe 1 dans la classification du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) tels que l'exposition solaire ou aux UV, au radon, au tabagisme passif ou à la pollution de l'air, mais également aux pesticides ou aux champs électromagnétiques générés par des courants électriques (carcinogènes de classe 2 dans la classification du CIRC) (8-10). À noter que la faible taille des cohortes et la limita-

tion des études prospectives rendent plus difficile l'identification des facteurs de risque en pédiatrie, d'autant plus que les méthodes diagnostiques et classifications tumorales ne sont pas toujours standardisés. Enfin, les facteurs environnementaux n'ont pas la même influence selon les organes à risque. Ainsi, les radiations ionisantes à forte dose n'ont-elles été reconnues réellement pathogènes que dans les néoplasies thyroïdiennes (11).

## BIOLOGIE DES CANCERS PÉDIATRIQUES

Bien que leur large spectre empêche toute généralisation, les tumeurs pédiatriques présentent certaines caractéristiques biologiques uniques. Ainsi, même lorsqu'elles sont histologiquement comparables à leurs homologues de l'adulte, les tumeurs pédiatriques ont souvent des comportements cliniques, une étiologie et une biologie tumorale différents. Si les cancers de l'adulte sont essentiellement épithéliaux et résultent principalement du vieillissement et/ou de l'exposition à des agents mutagènes, les cancers pédiatriques dérivent principalement de lignées embryonnaires dans lesquelles apparaissent des anomalies développementales et un blocage maturatif. Ces événements génétiques, souvent sous la forme de translocations, aboutissent à des fusions oncogéniques et sont accompagnés d'un faible taux de mutations additionnelles (12).

Amorcée initialement avec les tumeurs du SNC, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2022 des tumeurs pédiatriques a introduit une nouvelle taxonomie hybride, avec sous-classifications moléculaires, ouvrant la voie à des approches thérapeutiques personnalisées. Se dégagent ainsi trois grandes catégories tumorales : celles diagnostiquées grâce à des critères morphologiques (approche histogénétique), celles diagnostiquées sur la seule base de caractéristiques moléculaires, et celles identifiées par la combinaison des deux caractéristiques précédentes (13).

## CARACTÉRISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS PÉDIATRIQUES EN BELGIQUE

### LES CENTRES D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE (CHOP)

Depuis 2014, un arrêté royal (AR) fixe les critères auxquels doit répondre un programme de soins d'héματο-oncologie pédiatrique pour être approuvé : il doit couvrir le diagnostic, le traitement multidisciplinaire, la réadaptation, le suivi des effets tardifs et les soins palliatifs pour tous les patients de moins de 16 ans (14).

La prise en charge des cancers pédiatriques est effectuée dans sept CHOP (Figure 2) : deux en Wallonie, le CHU de Liège, site Citadelle et la Clinique CHC MontLégia, deux en région bruxelloise, les Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) et l'Hôpital Universitaire des enfants Reine Fabiola, et trois en région flamande, l'Universitair Ziekenhuis Antwerpen, l'Universitair Ziekenhuis Gent et l'Universitair Ziekenhuis Leuven. Ces centres, ainsi que tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des enfants, sont regroupés au sein de la Belgian Society for

Pediatric Hematology and Oncology (BSPHO), elle-même affiliée à la SIOPe (société internationale des cancers de l'enfant, Europe). Les objectifs de la BSPHO sont d'améliorer la coopération médicale et scientifique entre ses différents centres, mais également d'améliorer l'accès aux essais cliniques.

Dans chaque centre, la prise en charge des enfants est confiée à des équipes médicales pluridisciplinaires mêlant des pédiatres héματο-oncologues ayant chacun-es leurs domaines de sous-spécialités et leurs collaborateurs radiologues, radiothérapeutes, chirurgien-nes, anesthésistes, et spécialistes d'organe. Les équipes paramédicales sont formées d'infirmier-ères et puériculteur-rices, de kinésithérapeutes, psychologues et neuro-psychologues, logopèdes, diététicien-nes ou encore assistant-es sociaux-ales et éducateur-rices. Pour ne pas perdre le lien précieux à l'école, les enfants bénéficient d'une scolarité à l'hôpital, qui peut prendre en charge la classe en hospitalisation et/ou à domicile mais fait également relais avec les écoles d'origine. De nombreux bénévoles gravitent autour des patient-es et de leur famille pour leur apporter confort et distraction.

FIGURE 2. RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES 7 CENTRES D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE BELGES



Liège (CHU de Liège, site Citadelle et Clinique CHC MontLégia), région bruxelloise (Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) et Hôpital Universitaire des enfants Reine Fabiola (HUDERF)), et région flamande (Universitair Ziekenhuis (UZ) Antwerpen, Universitair Ziekenhuis Gent et Universitair Ziekenhuis Leuven) (carte : Encyclopaedia Universalis)

La prise en charge oncologique des patients pédiatriques est standardisée en Belgique par l'inclusion systématique des patients, dès que l'option se présente, dans des protocoles d'étude clinique internationaux, ou dans des études de phases précoces. Ces protocoles, élaborés par des spécialistes internationaux et sociétés savantes, ou l'industrie, sont coordonnés par la BSPHO et des investisseurs principaux (PI) nationaux, ainsi que des PI dans les centres de référence. Il s'agit, au moment de mettre cet article sous presse, de 48 protocoles ouverts au niveau national, 12 en phase de lancement et 47 actuellement fermés au recrutement ou recommandations thérapeutiques. Pour le traitement des pathologies pour lesquelles aucun protocole de traitement n'est ouvert, la prise en charge se base sur des recommandations internationales. Une fois par semaine, les cas les plus compliqués ou posant problème sont discutés virtuellement au "national tumour board" organisé par la BSPHO.

Concernant certaines prises en charges hyper-spécialisées, des collaborations existent entre les différents centres. Les CUSL sont, à titre d'exemple, centre de référence pour la prise en charge des rétinoblastomes, pour les tumeurs hépatiques ou pour la chirurgie des sarcomes, tandis que les traitements par CAR-T cells pour la pédiatrie ne sont réalisés qu'à l'UZ Gent. De même, il existe un unique centre belge de protonthérapie, PARTICLE ('Particle Therapy Inter-university Centre Leuven'), issu d'un projet interuniversitaire porté par les CUSL, l'UCLouvain, l'UZ Leuven et la KU Leuven, et co-soutenu par l'UZ Gent, le CHU-UCL-Namur, l'UZ Brussel et l'UZA. A savoir que les patients pédiatriques représentent plus de la moitié (60%) des cas pour lesquels une telle technique est indiquée.

Enfin, les spécialistes d'hémo-oncologie pédiatrique dédient une part non-négligeable de leur activité, de 20 à 50%, à l'hématologie bénigne (pathologies de l'hémoglobine, cytopénies...), aux déficits immunitaires ou aux troubles de l'hémostase, mais également aux malformations vasculaires, pour ne citer qu'eux.

## LE DÉVELOPPEMENT DES UNITÉS « ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES »

La population des adolescents et jeunes adultes (AJA), est la tranche d'âge qui définit la période durant laquelle les enfants ne sont plus tout à fait des enfants, ni tout à fait des adultes. Si la définition d'AJA varie, l'adolescence est généralement limitée aux 15-19 ans, tandis que la limite d'âge supérieure du «jeune adulte» reste discutée, rapportée entre 24, 35, et 39 ans. Dans les pays à hauts niveaux de revenu, le cancer chez les 15-39 ans représentait en 2018 6,8 % de tous les cancers et était la principale cause de décès par maladie, avec des taux de survie dépassant cependant 80 % à 5 ans (15). Probablement sous-estimée, l'incidence annuelle du cancer dans cette

population était ainsi de 42,2/100 000, avec 156 431 cas en Europe et 1 231 007 dans le monde, et de 23,3/100 000 personne-année pour les 15-19 ans. Pour la Belgique, on dénombre en moyenne 180 nouveaux diagnostics par an chez les 15-19 ans.

Depuis la fin des années 1990, de nombreuses études ont mis en évidence que les AJA n'avaient pas bénéficié d'améliorations pronostiques similaires aux enfants et aux adultes plus âgés, principalement en raison d'une participation limitée aux essais cliniques. Les raisons pour lesquelles les AJA sont moins susceptibles de s'y inscrire comprennent (16) :

- ▶ la rareté des essais pour les types de cancer courants dans cette population,
- ▶ le lieu de prise en charge (hôpitaux pour adultes *versus* centres pédiatriques),
- ▶ les critères d'éligibilité restrictifs en terme d'âge rendant de nombreux AJA mineurs inéligibles à des essais cliniques menés par l'industrie en population adulte,
- ▶ le manque de sensibilisation des médecins traitant aux essais disponibles,
- ▶ la conception d'essais ne tenant pas compte de leurs modes spécifiques de vie, d'éducation et d'emploi.

De nombreux autres facteurs contribuent au moins bon pronostic des patients AJA, notamment les types particuliers de tumeurs rencontrées dans cette population, mais aussi des différences dans les biologies de l'hôte et des tumeurs, un diagnostic souvent plus tardif, la faible observance thérapeutique, ainsi que des problèmes psychosociaux et économiques spécifiques, et il a été démontré que ni le modèle classique de soins pédiatriques, ni celui des adultes, ne répondent à leurs besoins complexes.

En 2015, l'ESMO et la SIOPE ont établi un groupe de travail commun pour améliorer les soins des AJA atteints de cancer en Europe. Les récentes recommandations de ce groupe soulignent l'importance d'une collaboration étroite entre les équipes pédiatriques et adultes et d'une prise en charge axée sur le patient et le cancer (plutôt que sur l'âge), sans modèle organisationnel prédéfini (17).

En Belgique, d'après l'AR de 2014 et même si dans la pratique, cette limite peut varier jusqu'à l'âge de 18 ans, les jeunes âgés de 16 ans et plus chez qui un cancer est diagnostiqué sont orientés vers les services d'hémo-oncologie pour adultes. En 2024, une nouvelle convention de l'INAMI/RIZIV a été instaurée pour constituer des équipes de soins dédiés aux AJA dans les centres d'hémo-oncologie pédiatrique belges.

## LA CLINIQUE DES EFFETS SECONDAIRES À LONG TERME

Les taux de survie pour les cancers pédiatriques ont considérablement augmenté au cours des 20 dernières années et continuent à s'améliorer, avec un taux de survie à 15 ans, tous cancers confondus, de 83 % pour les enfants de moins de 15 ans au diagnostic et de 86 % pour les adolescents. On estime ainsi qu'à l'heure actuelle, en population générale, 1/300 jeune adulte est survivant d'un cancer pédiatrique (18). Cette population présente des taux plus élevés de maladies chroniques, de problèmes de santé mentale et de décès prématurés, une fertilité réduite et des taux d'emploi et de mariage plus faibles que les témoins ou les frères et sœurs appariés selon l'âge. Certains effets tardifs, notamment les néoplasies secondaires, la nécessité d'un enseignement spécialisé ou les troubles de la croissance, sont beaucoup plus fréquents chez les enfants diagnostiqués à un plus jeune âge (19).

Pour sensibiliser les patients, leur entourage et/ou leurs médecins traitant à ces complications, et en améliorer le suivi et le pronostic, des consultations de suivi au long cours ont vu le jour dans les CHOP. Elles consistent en des consultations spécialisées, pluridisciplinaires et le cas échéant de transition pour les patients ayant atteint l'âge adulte. Les CUSL, un des centres pionniers dans ce domaine en Belgique, ont démarré une telle consultation multidisciplinaire en 2016.

## LE FUTUR DE L'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

De nombreux défis restent à relever en oncologie pédiatrique, dont l'accès aux nouvelles techniques diagnostiques (moléculaires, biopsies liquides, IA en imagerie...) et aux thérapies les plus récentes qui pâtissent le plus souvent de quelques années de retard en comparaison des adultes.

Ceci est dû notamment à la rareté des entités néoplasiques distinctes qui rendent difficile l'obtention de cohortes pédiatriques satisfaisantes, mais aussi au manque d'intérêt pour l'industrie d'un tel marché de niche. Récemment, des accélérations dans les processus d'accréditation des thérapies innovantes ont cependant été permises, grâce, par exemple, à l'ITCC Consortium en Europe (Innovative Therapies for Children with Cancer) (20).

Toutes les initiatives pour l'amélioration des soins en oncologie pédiatrique sont portées par les sociétés savantes, mais aussi par un tissu dense d'associations de professionnels, de patients et de parents, qui ont un rôle important dans le développement des politiques de santé et financent aussi bien la recherche, que le bien-être des et le soutien aux patients et aux familles.

## CONCLUSION

En Europe, les sept principaux objectifs pour le futur de l'oncologie pédiatrique sont résumés dans le plan stratégique 2021-2026 de la SIOPe.

Concernant la Belgique, les objectifs pour le futur de l'oncologie pédiatrique ont été définis en 2023 par le « Belgian 'Europe's beating cancer plan' (EBCP) mirror group children, adolescents and young adults (CAYAs) with cancer ». Ces objectifs visent à faire reconnaître plus clairement dans le modèle de soins les particularités de l'oncologie pédiatrique, ainsi qu'à apporter aux AJA la démarche intégrée qui fait la particularité de l'oncologie pédiatrique. Si les connaissances sur les tumeurs pédiatriques progressent rapidement, cela s'accompagne également d'une nécessité croissante de spécialisation des acteurs de terrain et d'une centralisation des soins pour ces pathologies rares.

### TAKE-HOME MESSAGES

- ▶ L'hémo-oncologie pédiatrique vise à la prise en charge de maladies rares.
- ▶ Les facteurs de prédisposition et la biologie des cancers pédiatriques ne sont pas superposables à ceux de l'adulte.
- ▶ Les taux de survie dépassent les 80 %.
- ▶ La prise en charge des cancers pédiatriques est multidisciplinaire.
- ▶ Les adolescents et jeunes adultes (AJA) de 16 à 35 ans n'ont pas la même qualité de soins que les enfants.
- ▶ Le futur de l'hémo-oncologie passe par un meilleur accès aux nouvelles méthodes diagnostiques et aux thérapies innovantes.



## RÉFÉRENCES

1. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, *et al.* Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991-2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1159–69.
2. Belgian Cancer Registry. Cancer in children and adolescents in Belgium 2004-2020. 2023;
3. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, *et al.* The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature.* 2018;555(7696):321–7.
4. Qian M, Xu H, Perez-Andreu V, *et al.* Novel susceptibility variants at the ERG locus for childhood acute lymphoblastic leukemia in Hispanics. *Blood.* 2019;133(7):724–9.
5. Velavan TP. Epstein-Barr virus, malaria and endemic Burkitt lymphoma. *EBioMedicine.* 2019;39:13–4.
6. Schäfer D, Olsen M, Lähnemann D, *et al.* Five percent of healthy newborns have an ETV6-RUNX1 fusion as revealed by DNA-based GIPFEL screening. *Blood.* 2018;131(7):821–6.
7. Hauer J, Fischer U, Auer F, Borkhardt A. Regional BCG vaccination policy in former East- and West Germany may impact on both severity of SARS-CoV-2 and incidence of childhood leukemia. *Leukemia.* 2020;34(8):2217–9.
8. Demoury C, Marquant F, Ielsch G, *et al.* Residential Exposure to Natural Background Radiation and Risk of Childhood Acute Leukemia in France, 1990-2009. *Environ Health Perspect.* 2017;125(4):714–20.
9. Filippini T, Hatch EE, Rothman KJ, *et al.* Association between Outdoor Air Pollution and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 2019;127(4):46002.
10. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, *et al.* Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer.* 2015;137(11):2644–63.
11. Bard D, Verger P, Hubert P. Chernobyl, 10 years after: health consequences. *Epidemiol Rev.* 1997;19(2):187–204.
12. Coorens THH, Behjati S. Tracing and Targeting the Origins of Childhood Cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2022;6(1):35–47.
13. Pfister SM, Reyes-Múgica M, Chan JKC, *et al.* A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discov.* 2022;12(2):331–55.
14. service public federal sante publique securite de la chaine alimentaire et environnement. Arrêté Royal du 02/04/2014 arrete royal fixant les normes auxquelles un programme de soins pour enfants doit repondre pour etre agree [Internet]. etaamb.openjustice.be. 2014 [cited 2023 Oct 9]; Available from: [https://etaamb.openjustice.be/fr/arrete-royal-du-02-avril-2014\\_n2014024121.html](https://etaamb.openjustice.be/fr/arrete-royal-du-02-avril-2014_n2014024121.html)
15. Trama A, Stark D, Bozovic-Spasojevic I, *et al.* Cancer burden in adolescents and young adults in Europe. *ESMO Open.* [Internet] 2023 [cited 2023 Oct 9];8(1). Available from: [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(22\)00378-7/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(22)00378-7/fulltext)
16. Bleyer A, Tai E, Siegel S. Role of clinical trials in survival progress of American adolescents and young adults with cancer-and lack thereof. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(8):e27074.
17. Ferrari A, Stark D, Peccatori FA, *et al.* Adolescents and young adults (AYA) with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPE). *ESMO Open.* [Internet] 2021 [cited 2023 Oct 2];6(2). Available from: [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(21\)00053-3/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(21)00053-3/fulltext)
18. Bhakta N, Force LM, Allemani C, *et al.* Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e42–53.
19. Robison LL, Green DM, Hudson M, *et al.* Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer.* 2005;104(11 Suppl):2557–64.
20. Vassal G, Rojas T de, Pearson ADJ. Impact of the EU Paediatric Medicine Regulation on new anti-cancer medicines for the treatment of children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(3):214–22.

## AFFILIATIONS

1. Service d'hémo-oncologie pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

Conflits d'intérêt : les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêts.

## CORRESPONDANCE

Dr. Gabriel Levy  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Service d'Hémo-oncologie pédiatrique  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles, Belgique  
Tél. +32 (0)2 764 23 50  
[gabriel.levy@saintluc.uclouvain.be](mailto:gabriel.levy@saintluc.uclouvain.be)

# Le parcours d'un patient porteur d'un adénome hypophysaire : du diagnostic à la chirurgie

Loïc de Nijs<sup>1</sup>, Stefan Matei Constantinescu<sup>2</sup>, Orsalia Alexopoulou<sup>2</sup>, Edward Fomekong<sup>1</sup>

The pathway of a patient with a pituitary adenoma: from diagnosis to surgery

Pituitary adenomas, recently renamed pituitary neuroendocrine tumors (PiNETs) according to the new World Health Organization classification published in 2017, are one of the two most common intracranial tumors, with an estimated prevalence of 1 in 1,100 people.

A meticulous endocrine evaluation is the first therapeutic step in their management, aimed at detecting hormonal hypersecretion and anterior hypopituitarism. High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) of the pituitary region using a dedicated protocol is then recommended to precisely localize the tumor and determine its extra-sellar extension. Each case is discussed weekly at our multidisciplinary meeting to determine the best therapeutic option for each individual patient.

The first-line treatment is usually transnasal transsphenoidal surgery, except for microprolactinomas that are effectively managed using dopamine agonist medication like cabergoline to control the endocrinopathy. Surgical resection in expert centers allows for elevated levels of hypersecreted hormone to be normalized in 50 to 90% of cases. In the event of failure or recurrence, a second surgery or radiotherapy can be proposed. Some PiNETs, including non-functional microadenomas, only require serial MRI monitoring without treatment.

## KEYWORDS

**Pituitary adenoma, pituitary neuroendocrine tumor, prolactinoma, transsphenoidal surgery, acromegaly, Cushing's disease**

**Les adénomes hypophysaires, récemment renommés tumeurs neuroendocrines pituitaires selon la classification de l'OMS publiée en 2017, comptent parmi les deux types de tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes. Leur prévalence est estimée à 1 personne pour 1110.**

**La première étape de leur prise en charge consiste en une évaluation endocrinienne complète afin de détecter une hypersécrétion hormonale ou une insuffisance hypophysaire. Une IRM de haute résolution respectant un protocole précis permettra ensuite de localiser au mieux la tumeur hypophysaire et d'apprécier son éventuelle extension extra-sellaire. Chaque dossier est discuté au cours de notre concertation multidisciplinaire hebdomadaire afin de proposer la meilleure option thérapeutique au patient.**

**La première ligne de traitement est chirurgicale, par voie transnasale transsphénoïdale, excepté pour les microprolactinomes qui répondent très bien aux agonistes dopaminergiques pris par voie orale comme la cabergoline. Dans les centres d'expertise tels que le nôtre, une normalisation des taux sanguins de l'hormone hypersécrétée est obtenue chez 50 à 90% des patients. En cas d'échec ou de récurrence, une seconde chirurgie ou une radiothérapie peut être proposée. Certaines tumeurs neuroendocrines pituitaires, en particulier les microadénomes non fonctionnels, pourraient simplement être surveillées par la réalisation d'IRM successives.**

L'adénome hypophysaire, nouvellement appelé tumeur neuroendocrine pituitaire (PiNET) d'après la nouvelle classification oncologique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) parue en 2017 (1), fait partie des deux tumeurs intracrâniennes les plus fréquemment diagnostiquées : il compte effectivement pour 15% de celles-ci (2). On estime, sur base de 21604 autopsies réalisées, que 10% de la population est porteuse d'un adénome hypophysaire (3); la quasi-totalité (99.9%) des tumeurs décrites dans cette série est constituée de microadénomes dont la taille, par définition, est inférieure à 10 mm. Ces microadénomes s'opposent aux macroadénomes (dont la taille minimale est de 10mm) et représentent 52% de l'ensemble de ces tumeurs. Une personne sur 1100 se voit diagnostiquer, au cours de son existence, un adénome hypophysaire (4).

## ENDOCRINOLOGIE

La première étape dans la mise au point diagnostique est hormonale. Une simple prise de sang permet de définir deux types d'adénomes : les tumeurs cliniquement fonctionnelles qui sécrètent une hormone en excès et les tumeurs non fonctionnelles qui ne sécrètent pas d'hormone de façon pathologique. Les adénomes non fonctionnels représentent 30% des adénomes hypophysaires diagnostiqués. Ils se manifestent essentiellement en raison de son effet de masse (4): il peut provoquer un déficit du champ visuel (18-78% des patients, classiquement une hémianopsie bitemporale par compression de

la portion centrale du chiasma optique surplombant la loge pituitaire), des céphalées (17-75% des patients) ou une insuffisance hormonale anté-hypophysaire plus ou moins complète (34-89% des cas) (4).

Un screening biologique hormonal complet est donc essentiel : les tumeurs neuroendocrines pituitaires fonctionnelles engendrent un tableau clinique en rapport avec le type d'hormone produite en excès ; par ordre décroissant de fréquence, on retrouve (Tableau 1) :

1. les adénomes lactotropes ou prolactinomes: ils représentent 53% de tous les adénomes hypophysaires avec une prévalence d'environ 54 pour 100000 personnes et sont 10 fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme. Il s'agit en majorité de microadénomes, les macro-prolactinomes étant plus fréquents dans la population masculine (50 à 75% contre 9 à 27% chez les femmes) (6,7). Environ 93% des patientes porteuses développent une oligoménorrhée et 50-85% d'entre elles, une galactorrhée (6,7) ;
2. les adénomes somatotropes (GH): ils provoquent une acromégalie clinique, essentiellement secondaire aux effets de l'insulin growth factor 1 (IGF-1) produite par le foie en réponse à la GH. Ils comptent pour 12% des adénomes, soit une prévalence de 10 cas par million d'habitants. Il s'agit en grande majorité (70%) de macroadénomes, souvent invasifs au moment du diagnostic et une co-sécrétion de prolactine n'est pas rare (30-40%) (7) ;

**TABEAU 1. LES PRINCIPAUX TYPES D'ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FONCTIONNELS ET LEURS CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES**

Type	Hormone	Facteur de transcription	Proportion (%)	Guérison postopératoire (%)		Divers
				micro	macro	
Lactotrope	PRL	PIT-1	53	71-90	50	♀10:1♂ ♂=macro
Somatotrope	GH	PIT-1	12	73	61	70% macro +PRL (30-40%)
Thyréotrope	TSH	PIT-1	4	70	70	75% macro
Corticotrope	ACTH	TPIT	1	75	75	♂=80% macro ♀=80% micro

PRL: prolactine; GH: hormone de croissance; TSH: hormone thyroïdienne; ACTH: adrénocorticotrophine; macro: macroadénome; micro: microadénome

- les adénomes corticotropes (ACTH): ils sont responsables de la maladie de Cushing caractérisée par un hypercorticisme causant un faciès pléthorique dit « en lune » avec fragilité cutanée et stries violacées, une obésité centrale avec hypertension artérielle, intolérance glucidique ou diabète, ostéoporose et perturbation du cycle menstruel féminin. Ces tumeurs constituent environ 4% des adénomes hypophysaires, soit 1.6 cas par million de personnes. On note une prédominance féminine (8 cas pour 1 homme) et prennent majoritairement (90%) la forme de microadénome (7,8) ;
- les adénomes thyroïdiques (TSH): 1% des adénomes, 75% de macro-adénomes, provoquant une hyperthyroïdie (75%), un goitre (55%), une fibrillation auriculaire ou décompensation cardiaque (11%) et sécrétant en parallèle la PRL ou la GH (32% (9,10).

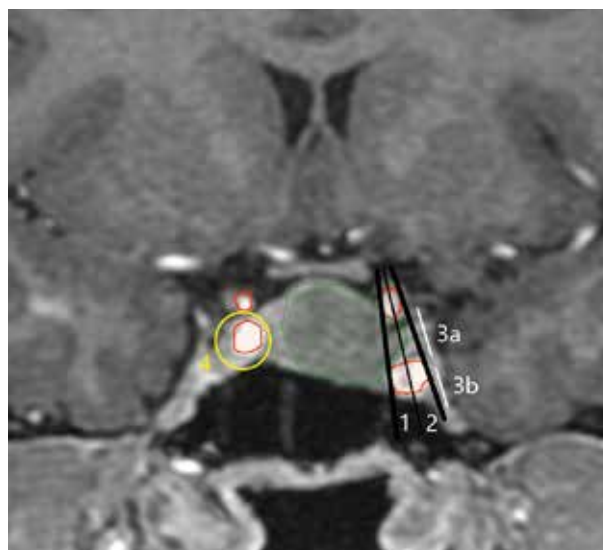
La plupart du temps, un bilan biologique hormonal simple permet d'établir le diagnostic. Le diagnostic du syndrome de Cushing nécessite parfois des mesures répétées hormonales sur le nyctémère et des tests dynamiques. Dans d'autres cas, lorsque ces valeurs sériques sont « borderline », certains tests spécifiques sont nécessaires et nécessitent une courte hospitalisation : c'est le cas du test de tolérance au glucose, indispensable au diagnostic d'une acromégalie, lorsque le taux sérique d'IGF-1 n'est que de 1.1 à 1.5 fois supérieure à la limite normale supérieure. Le manque de suppression de la GH (<0.4µg/L) après ingestion d'une quantité orale de 75g de glucose est sensible à 85-90% et spécifique à >95% (11-13). Cette hospitalisation est mise à profit pour détecter les éventuelles complications systémiques de l'acromégalie : arthropathie (70%), syndrome d'apnée du sommeil (65%), syndrome du canal carpien (64%), diabète ou prédiabète (50% des patients), hypertension artérielle (35%), valvulopathie cardiaque (30%) et cardiomyopathie (10%), polypes coliques (32%). Certains adénomes augmentent le risque relatif plus important de cancer, notamment colique, mais également thyroïdien, mammaire ou urologique (7,14,15)

## IMAGERIE MÉDICALE

Après cette confirmation endocrinologique, une mise au point par résonance magnétique (IRM) de qualité (3-Tesla) centrée sur la loge hypophysaire est primordiale: des séquences spécifiques seront réalisées, essentiellement des coupes coronales fines avant et après injection de gadolinium par voie intraveineuse, ainsi qu'une séquence T2 et des séquences dites « dynamiques ». Une imagerie de qualité permettra de localiser précisément les microadénomes au sein de la glande pituitaire et d'analyser l'extension extra-sellaire des macro-adénomes (16). En particulier, l'invasion du sinus caverneux sera déterminante

dans la qualité de résection chirurgicale de ces adénomes supra-centimétriques : cette loge veineuse constitue, de chaque côté, la limite latérale de la loge hypophysaire et contient l'artère carotide homolatérale ainsi que les 3 nerfs oculomoteurs (III, IV, VI) et 2 branches du nerf trijumeau (V1, V2). La probabilité d'invasion de ce sinus est évaluable sur les coupes coronales de l'IRM selon la classification de Knosp (17) (Figure 1): plus le grade est élevé, plus l'invasion caverneuse est probable, plus le risque de résidu tumoral postopératoire est grand, moins la probabilité de guérison est importante.

FIGURE 1. REPRÉSENTATION DE LA CLASSIFICATION DE KNOSP SUR UNE COUPE CORONALE APRÈS INJECTION DE GADOLINIUM (IRM)



Chaque artère carotide interne (rouge) se trouve dans son sinus caverneux respectif délimité en noir. Illustration ici d'un adénome de grade 2 selon cette classification.

## OPHTALMOLOGIE

La dernière étape de la mise au point est la consultation ophtalmologique: une évaluation précise du champ visuel afin de mettre en évidence une éventuelle compression du chiasma optique est primordiale. En cas d'atteinte visuelle, un traitement chirurgical rapide sera vivement recommandé au patient.

## CONCERTATION MULTIDISCIPLINAIRE ONCOLOGIQUE (CMO)

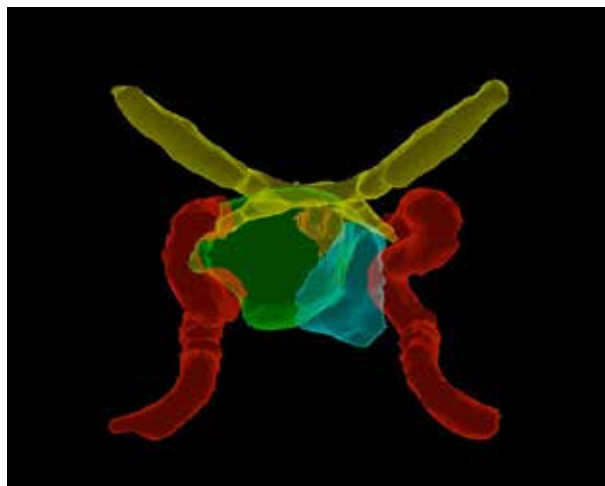
Chaque semaine, les dossiers des patients porteurs d'une tumeur neuroendocrine pituitaire sont discutés en réunion multidisciplinaire dite « oncologique » : les radiologues, les endocrinologues et les neurochirurgiens se mettent d'accord, sur base des dernières guidelines, du traitement

le plus approprié à proposer au patient (18). De manière générale, les macroadénomes non fonctionnels compressifs sur les voies visuelles ou de taille importante, les adénomes à GH, à ACTH, à TSH seront opérés, tandis que les prolactinomes (micro ou macro) seront d'abord traités de façon médicamenteuse. Effectivement, les analogues dopaminergiques (cabergoline en première intention) ont la capacité potentielle de normaliser les taux sériques de prolactine, de traiter leurs symptômes évoqués précédemment et même de réduire drastiquement leur volume tumoral (jusqu'à 65% des cas) (7,19). Seuls les patients résistants à ce traitement médicamenteux et ceux en subissant trop d'effets secondaires (2.5 à 50% des patients rapportent ces effets indésirables pour la cabergoline, les plus fréquents étant nausées, hypotension orthostatique, céphalées, dépression et vasospasme digital) (20,21) se verront proposer une intervention chirurgicale. Finalement, les patients porteurs d'adénomes non fonctionnels de petite dimension se verront proposer une surveillance clinique et radiologique. Parmi ceux-ci, on retrouve les incidentalomes pituitaires: ces lésions adénomateuses hypophysaires découvertes fortuitement suite à une IRM cérébrale réalisée pour un autre motif sont de plus en plus fréquentes. Parmi celles-ci, approximativement 10% des microlésions et 25% des macrolésions grandissent au cours du temps. En cas de croissance significative, une résection chirurgicale pourra être proposée au patient (22).

## NEUROCHIRURGIE

Le patient entrera à l'hôpital la veille de l'intervention chirurgicale et une nouvelle IRM sera réalisée afin de planifier au mieux la résection tumorale. Cette chirurgie se fera sous anesthésie générale, par voie transnasale, sous microscopie opératoire et à l'aide de la neuro-navigation, un véritable système GPS aidant le chirurgien à obtenir l'exérèse la plus complète possible. Un modèle de planification en 3 dimensions est représenté sur la Figure 2. Le temps opératoire est inférieur à une heure. Il restera ensuite 4 jours complémentaires dans l'unique but d'une surveillance endocrinologique : la complication hormonale postopératoire la plus fréquente est la survenue d'un diabète insipide (polyurie-polydipsie, 5%) : un traitement substitutif par desmopressine sera alors instauré. La plupart du temps, le diabète insipide est transitoire et résolution complète est constatée dans 90% des cas au cours des semaines suivantes (4). Un contrôle méticuleux de la diurèse sera donc réalisé, tout comme un ionogramme (prise de sang) au 3<sup>e</sup> jour postopératoire, puis au 7<sup>e</sup> jour postopératoire, le patient étant déjà sorti de l'hôpital. Au 4<sup>e</sup> jour postopératoire, un contrôle biologique sanguin de tous les axes hormonaux est également effectué afin de vérifier l'efficacité chirurgicale pour les adénomes fonctionnels, mais aussi la survenue d'un événement nouveau déficit hormonal (5 à 15% des patients) (4).

**FIGURE 2. MODÈLE 3D DE PLANIFICATION CHIRURGICALE SUR LA STATION DE NEURONAVIGATION (BRAINLAB) MIMANT UNE VUE PÉROPÉRATOIRE**



Les deux artères carotides internes (rouge), chacune dans leur sinus caverneux respectif, avec, au centre un macroadénome hypophysaire (vert) envahissant le sinus gauche. L'hypophyse normale est dessinée en bleu, la tige pituitaire en orange et le chiasma optique en jaune.

## SUIVI

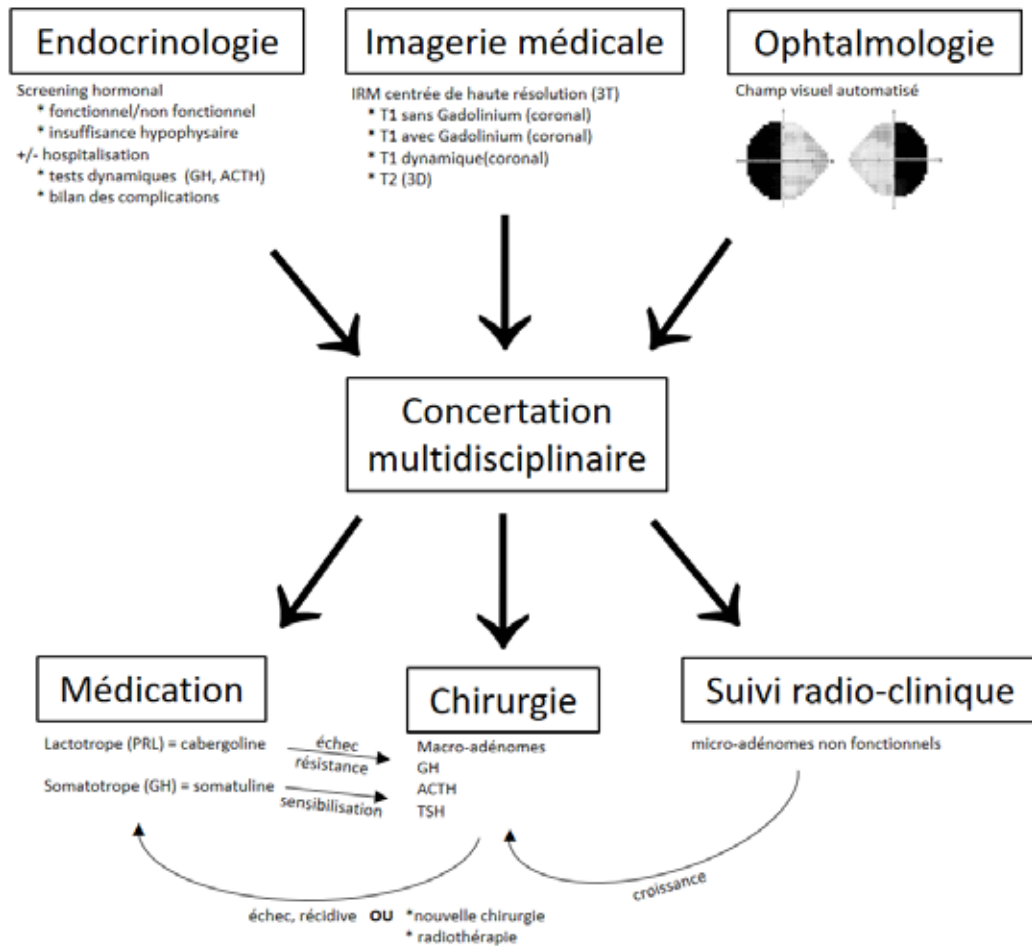
Une consultation de contrôle en endocrinologie est prévue 6 semaines après l'intervention ; un nouveau screening sanguin hormonal complet y est réalisé. Un suivi par IRM est ensuite effectué à 3 mois de l'opération afin d'exclure un résidu tumoral (23). Le patient rencontre alors à nouveau le neurochirurgien et son dossier est rediscuté en CMO. Certaines données récentes remettent en question ce délai de 3 mois et optent pour une IRM de contrôle endéans les 3 jours suivant la chirurgie : ce délai serait plus sensible pour détecter une masse adénomateuse résiduelle (24). Les grandes séries de la littérature estiment à 65% le taux de résection complète des macroadénomes non fonctionnels avec une résolution des fonctions visuelles pouvant aller jusqu'à 90% des cas (4). La résolution des déficits hormonaux préopératoires peut quant à elle survenir dans 50% des cas (25,26). Les taux de guérison après chirurgie des adénomes fonctionnels sont estimés comme suit (Tableau 1) : 71-90% pour les microprolactinomes, 50% pour les macroprolactinomes (27), 73% pour les microadénomes à GH, 61% pour les macroadénomes à GH (28, 29, 30), environ 70% pour les adénomes à TSH (9,10) et 75% pour les adénomes à ACTH (31). Concernant ces derniers, notre taux de guérison est de 70% après une première intervention et de 83% après une ou plusieurs chirurgies (32).

Le suivi à moyen et long terme se fait essentiellement de manière biologique et clinique pour les adénomes fonc-

tionnels et de façon radiologique pour les adénomes non fonctionnels. En cas de récurrence ou de croissance du résidu tumoral, une nouvelle chirurgie ou une radiothérapie ciblée pourra être proposée au patient après rediscussion multidisciplinaire.

Un diagramme résumé de la prise en charge globale des adénomes hypophysaires au sein des Cliniques Universitaires Saint-Luc est représenté sur la Figure 3.

FIGURE 3. DIAGRAMME RÉSUMANT LA PRISE EN CHARGE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES AU SEIN DE NOTRE INSTITUTION



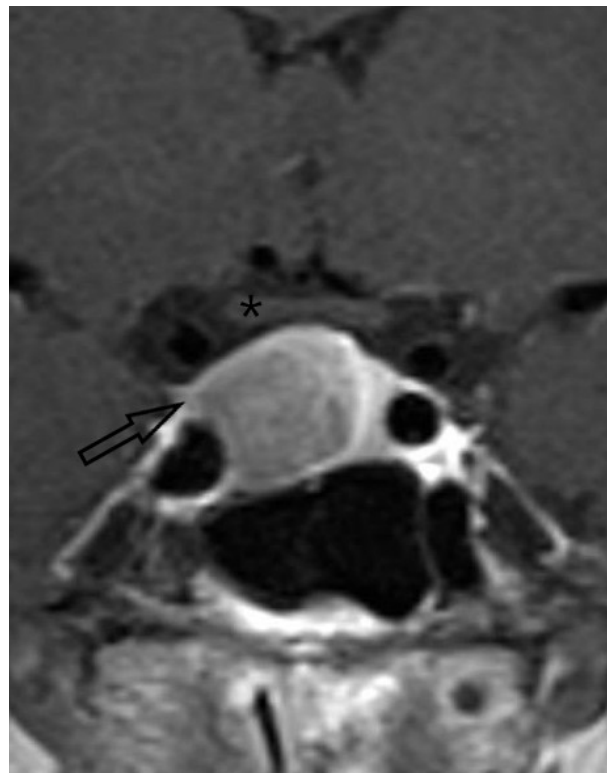
## CAS CLINIQUE

Madame E.C., sans antécédents médicaux notables, se présente à la consultation d'endocrinologie après la découverte d'un probable macroadénome hypophysaire, à la suite d'une IRM cérébrale réalisée pour un motif de céphalées. Le premier bilan biologique hormonal montre un taux sérique d'IFG-1 à 737.9 ng/mL (valeurs normales entre 131 et 320 ng/mL). Le reste du bilan hormonal est normal hormis une légère insuffisance thyroïdienne (TSH normale, T4 libre à 10 pmol/L pour des valeurs normales entre 12 et 22) pour laquelle un traitement oral par hormones thyroïdiennes est instauré. À l'anamnèse, on

retrouve une croissance progressive de la taille de ses mains, des cycles menstruels devenus irréguliers et une prise pondérale de 20kg au cours des 5 années précédentes. Elle présente également des paresthésies, essentiellement nocturnes, au niveau des deux mains et des œdèmes aux membres inférieurs confirmés à l'examen clinique. On note un indice de masse corporelle (IMC) à 29 kg/m<sup>2</sup>. Une courte hospitalisation permet de détecter de potentielles complications de l'acromégalie : colonoscopie normale, oxymétrie nocturne en défaveur d'un syndrome d'apnée du sommeil, discrète insuffisance mitrale. Un

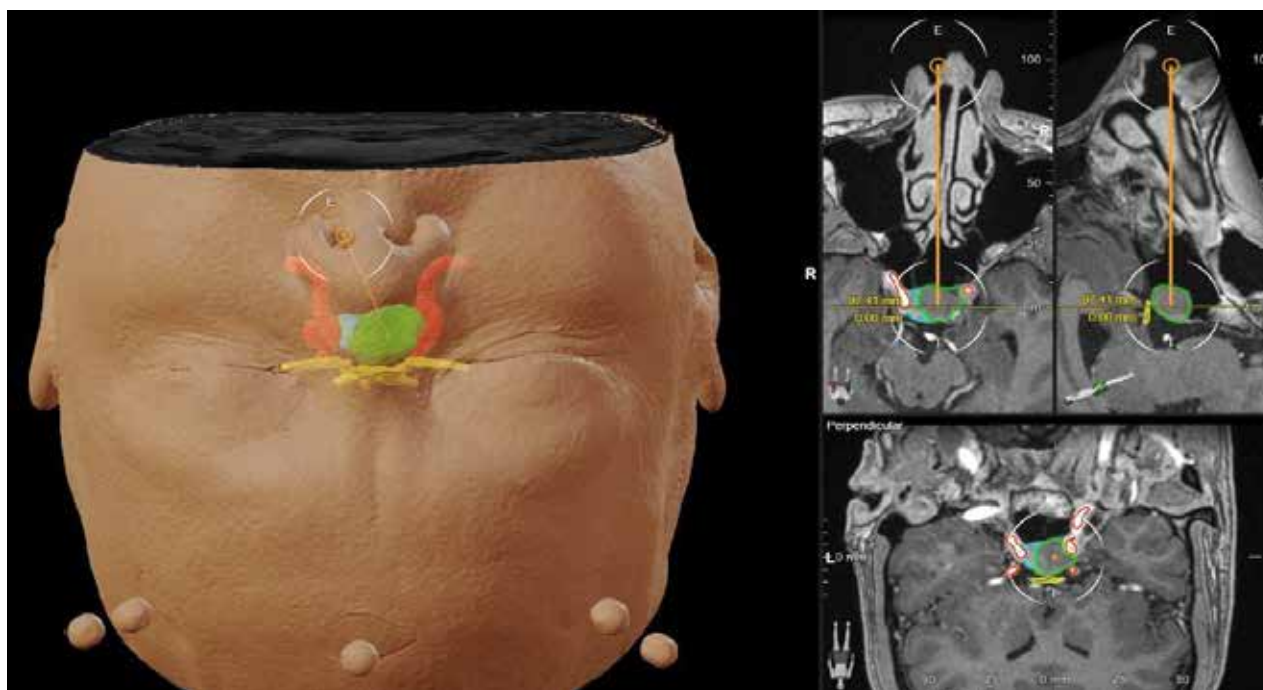
profil nyctéméral de la cortisolémie et de l'ACTH met en évidence une discrète insuffisance corticotrope. Le champ visuel est normal. Une IRM dédiée à l'hypophyse retrouve un macroadénome hypophysaire de 17x15x14mm en contact avec le chiasma optique qui n'est cependant pas déformé, une déviation de la tige pituitaire vers la gauche et une possible invasion du sinus caverneux droit (Knosp de grade 2) (Figure 4). Le dossier de madame E.C. est alors discuté en CMO qui conclut à une résection chirurgicale sans urgence. Les tenants et aboutissants potentiels de cette intervention lui sont ensuite expliqués en consultation de neurochirurgie et la patiente accepte l'opération. Une voie transnasale transsphénoïdale sous microscope opératoire et neuronavigation (Figure 5) permet alors une résection évaluée environ 90% de la masse tumorale, sans complications. Six semaines plus tard, en consultation d'endocrinologie, on constate une normalisation du taux sérique de l'IGF-1 (266 ng/mL) signant une rémission de l'acromégalie. L'examen d'anatomopathologie confirme un adénome hypophysaire à GH avec un index mitotique (taux de division cellulaire) de 5%.

FIGURE 4. COUPE CORONALE APRÈS INJECTION DE GADOLINIUM (IRM)



Macro-adénome fonctionnel somatotrope (GH) envahissant probablement le sinus caverneux droit (Knosp grade 2, flèche), au contact du chiasma optique (\*) sans le déformer.

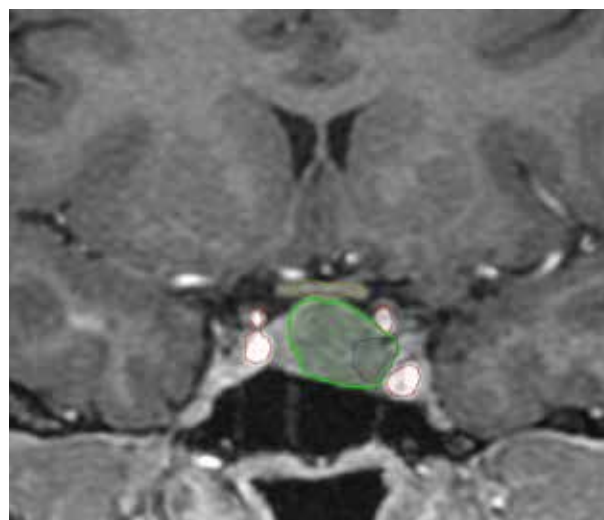
FIGURE 5. PLANIFICATION PRÉ-OPÉRATOIRE SUR LA STATION DE NEURONAVIGATION (BRAINLAB)



Représentation 2D et 3D de la trajectoire chirurgicale, par voie transnasale transsphénoïdale.

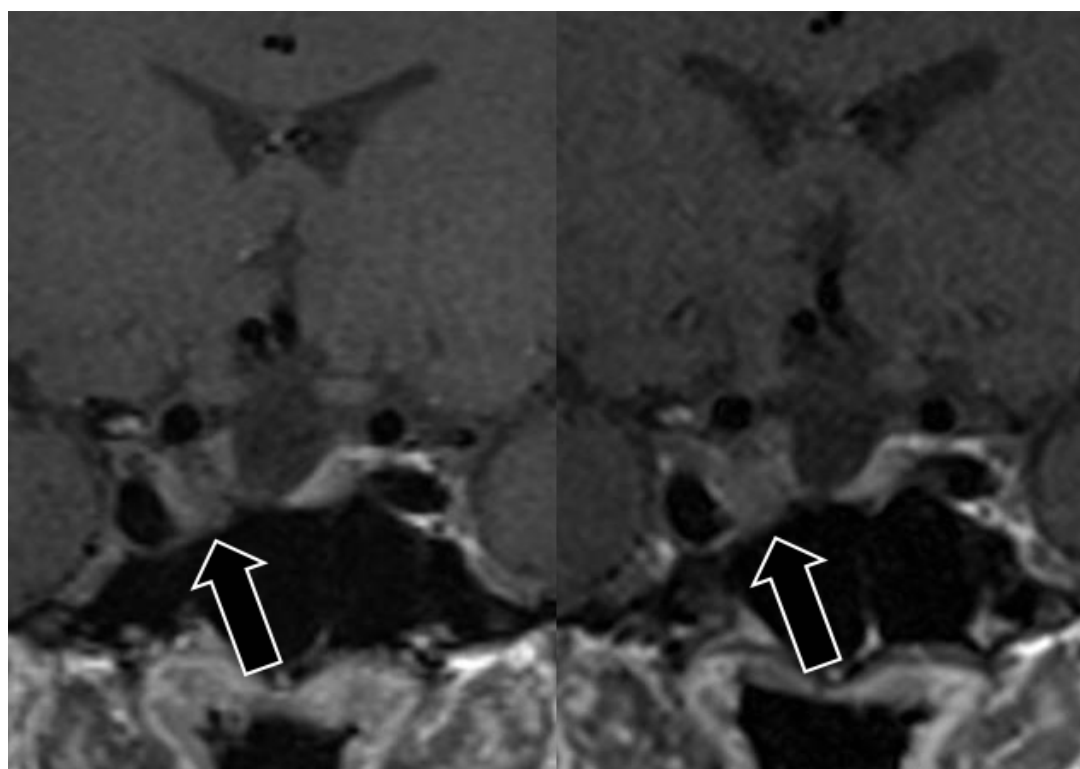
L'IRM postopératoire à 3 mois révèle un résidu tumoral mesurant environ 10% du volume tumoral initial : il est situé au niveau du sinus caverneux droit, confirmant l'invasion initiale de celui-ci (Figure 6). Son suivi hormonal sera marqué par une récurrence à minima de l'acromégalie biologique environ 13 mois après la chirurgie (351.7 ng/mL); récurrence confirmée par un test dynamique d'ingestion de glucose montrant une suppression insuffisante de la GH. Après une nouvelle discussion multidisciplinaire, on instaure un traitement médicamenteux par cabergoline: cet analogue dopaminergique, traitement préférentiel des prolactinomes, est parfois efficace pour traiter les adénomes à GH (33). Ce traitement a effectivement permis de normaliser les taux sériques d'IGF-1 durant 4 années complémentaires, ainsi qu'une stabilité du résidu tumoral (Figure 7).

**FIGURE 6. COUPE CORONALE APRÈS INJECTION DE GADOLINIUM (IRM) MISE SUR LA STATION DE NEURONAVIGATION (BRAINLAB)**



Le chiasma optique (jaune) surplombe le macro-adénome hypophysaire (vert) situé entre les deux sinus caverneux qui contiennent chacun une artère carotide interne (rouge). L'adénome (vert) envahit le sinus caverneux droit (Knosp 2). En postopératoire, il existe un résidu tumoral (violet) situé en partie dans ce sinus caverneux.

**FIGURE 7. COUPES CORONALES APRÈS INJECTION DE GADOLINIUM (IRM)**



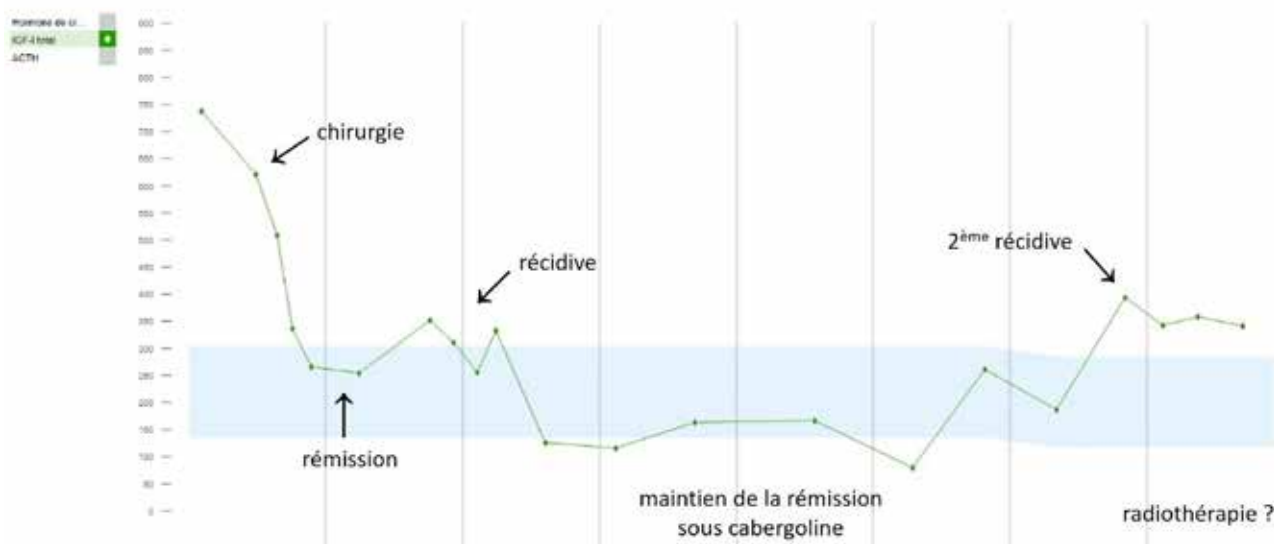
Le résidu adénomateux, en partie intra-caverneux droit (flèche), est stable en taille entre 2018 et 2022.



Actuellement, il existe une nouvelle récurrence biologique à minima (393.6 ng/mL); le résidu est toujours stable à l'IRM. Une radiothérapie sur ce morceau tumoral persistant sera

prochainement discutée en CMO. Le taux sérique d'IGF-1 de cette patiente au cours du temps est montré sur la Figure 8.

**FIGURE 8. DIAGRAMME MONTRANT L'ÉVOLUTION DES TAUX SÉRIQUES D'IGF-1 AU COURS DU SUIVI DE LA PATIENTE ATTEINTE D'ACROMÉGALIE, EN FONCTION DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS INSTAURÉS**



## CONCLUSION

Les adénomes hypophysaires ou tumeurs neuroendocrines pituitaires constituent l'une des deux tumeurs bénignes intracrâniennes les plus fréquentes. Ils peuvent provoquer un syndrome endocrinologique d'hypersecretion hormonale, un déficit visuel ou une insuffisance hypophysaire. Une mise au point pluridisciplinaire (endocrinologie, radiologie et ophtalmologie) est primordiale et leur traitement est essentiellement neurochirurgical. Au sein

d'une équipe entraînée, les résultats sont très bons, tant en termes de contrôle hormonal qu'en termes de levée de l'effet de masse. Les microprolactinomes sont les plus fréquents parmi ces tumeurs et se traitent en première intention par la prise orale d'analogues dopaminergiques tels que la cabergoline. Un suivi biologique et radiologique est essentiel tout au long de la vie des patients porteurs d'un adénome hypophysaire.

## RÉFÉRENCES

- Asa S.L, Casar-Borota O, Karavitaki N., et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): An International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr. Relat. Cancer.* 2017 ; 24:C5–C8. doi: 10.1530/ERC-17-0004
- Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumor in the United States, 2004-2009. *J Neurosurg.* 121:527-535, 2014. doi: 10.3171/2014.5.JNS131819
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:167-184. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00012-5
- Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenoma: a review. *JAMA.* 2023 ;329(16):1386-1398. doi:10.1001/jama.2023.5444
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):151-171. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.011
- Klibanski A. Clinical practice: prolactinomas. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1219-1226. doi:10.1056/NEJMc0912025
- Shlomo M. Pituitary-tumors endocrinopathies. *N Engl J Med.* 2020;382:937-50. doi: 10.1056/NEJMra1810772
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA et al. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-917. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1
- Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine.* 2016;52(3):427-440. doi: 10.1007/s12020-016-0863-3

10. De Herdt C, Philipse E, De Block C. Endocrine tumors: thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 553 adult cases. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):R65-R74. doi: 10.1530/EJE-21-0162
11. Katznelson L, Laws ER, Melmed S et al. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-3952. doi: 10.1210/jc.2014-2700
12. Ribeiro-Oliveira A Jr, Faje AT, Brakan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):17-22. doi: 10.1530/EJE-10-0744
13. Dobri G, Niwattisaiwong S, Bena JF et al. Is GH nadir during OGTT a reliable test for diagnosis of acromegaly in patients with abnormal glucose metabolism? *Endocrine.* 2019;64(1):139-146. doi: 10.1007/s12020-018-1805-z
14. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101-122. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.002
15. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, et al. Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103: 2182-8. doi: 10.1210/jc.2017-02457
16. MacFarlane J, Bashari WA, Senanayake R et al. Advances in the imaging of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):357-373. doi: 10.17863/CAM.55828
17. Araujo-Castro M, Acitores Cancela A, Rodriguez Berrocal V et al. Radiological Knosp, revised-Knosp and Hardy-Wilson classifications for the prediction of surgical outcomes in the endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas: study of 228 cases. *Front Oncol.* 2022. 11:807040. doi: 10.3389/fonc.2021.807040
18. Domingue ME, Alexopoulos O, Maier D. Prise en charge multidisciplinaire des adénomes hypophysaires en 2013. *Louvain Med.* 2013;132(2):64-7
19. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macro adenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2338-43. doi: 10.1210/jcem.81.6.8964874
20. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012;1(1):33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33
21. Ioachimescu AG, Fleseriu M, Hoffman AR, Vaughan Iii TB, Katznelson L. Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2019; 180: 31-40. doi: 10.1530/EJE-18-0682
22. Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma. *Presse Med.* 2021; 50(4):104081. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104081
23. Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, et al. Congress of Neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline on posttreatment follow-up evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2016;79:E541-E543. doi: 10.1227/NEU.0000000000001392
24. Alhilali LM, Little AS, White WL et al. Early postoperative MRI and detection of residual adenoma after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg.* 134:761-770, 2021. doi : 10.3171/2019.11.JNS191845
25. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B.A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol.* 2011; 102: 129-38. doi: 10.1007/s11060-010-0302-x
26. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefkó S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary.* 2014; 17: 307-19. doi: 10.1007/s11102-013-0502-4
27. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed SK, Karavitaki N. Therapy of endocrine disease: surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175: R89-R96. doi: 10.1530/EJE-16-0087
28. Buchfelder M, Schlawer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017; 20: 76-83. doi: 10.1007/s11102-016-0765-7
29. Kim JH, Hur KY, Lee JH, et al. Outcome of endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly. *World Neurosurg.* 2017; 104: 272-8. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.141
30. Babu H, Ortega A, Nuno M, et al. Long-term endocrine outcomes following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for acromegaly and associated prognostic factors. *Neurosurgery.* 2017; 81: 357-66. doi: 10.1093/neuros/nyx020
31. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818
32. Brichard C, Fomekong E, Raftopoulos C et al. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease: a single-center experience over 20 years. *World Neurosurg.* 2018 Nov;119:e106-e117. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.055
33. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary.* 2017; 20: 121-8. doi: 10.1007/s11102-016-0782-6

## AFFILIATIONS

1. Service de Neurochirurgie des Cliniques Universitaires Saint-Luc
2. Service d'Endocrinologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc

## CORRESPONDANCE

Pr Edward FOMEKONG  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service de Neurochirurgie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles  
 Tél. : 02 764 12 92  
 edward.fomekong@saintluc.uclouvain.be

# La perception du risque du carcinome canalaire in situ et ses conséquences cliniques et sociétales

Nadia Vonèche<sup>1</sup>, Julia Riggi<sup>2</sup>, Christine Galant<sup>3</sup>, Martine Berlière<sup>4</sup>, Mieke Van Bockstal<sup>5</sup>

## Risk perception of ductal carcinoma in situ and its clinical and societal consequences

The incidence of ductal carcinoma in situ (DCIS) has considerably risen since the introduction of organized mammography screening programs in the general population. Currently, all DCIS are treated surgically, though most are believed to be indolent. The difficulty in determining which lesions are at risk of becoming invasive has likely led to overtreatment for many patients as well as confusion about the actual risk of developing invasive disease or dying from breast cancer. This misperception of risk has generated significant psychological stress for patients. In order to improve their quality of life, it is crucial to better understand the development of invasive breast cancers and enhance communication between doctors and patients. Some experts are even questioning the current terminology: Should DCIS still be referred to as a form of cancer?

To address these issues, new research focusing on molecular, genetic, and microenvironmental aspects of DCIS progression to invasive breast cancer must be initiated. The identification of reliable biomarkers will likely allow for the development of accurate risk prediction that are models specific to DCIS, paving the way towards therapeutic de-escalation. Additionally, this research is likely to support the creation of communication and decision-support tools with treatments being primarily focused on the patient's needs.

### KEYWORDS

**DCIS, breast, over-diagnosis, overtreatment, risk perception, terminology change, active surveillance, risk prediction models**

**L'incidence du carcinome canalaire in situ (CCIS) s'est considérablement majorée depuis l'implémentation des programmes de dépistage mammographique organisés dans la population générale. A l'heure actuelle, tous les CCIS sont traités chirurgicalement, bien qu'on suppose qu'une majorité d'entre eux soit indolents. Les difficultés à discerner les lésions à risque d'invasion ont probablement conduit au sur-traitement pour de nombreuses patientes et entraîné une confusion quant au risque de développer une maladie invasive ou de mourir d'un cancer du sein. Cette perception erronée du risque génère un stress psychologique démesuré chez ces patientes. Afin d'améliorer leur qualité de vie, il est nécessaire d'approfondir nos connaissances sur l'évolution des CCIS mais aussi la communication entre médecins et patients. Certains auteurs remettent même en cause la terminologie existante : sommes-nous toujours autorisés à appeler un CCIS un « cancer » ?**

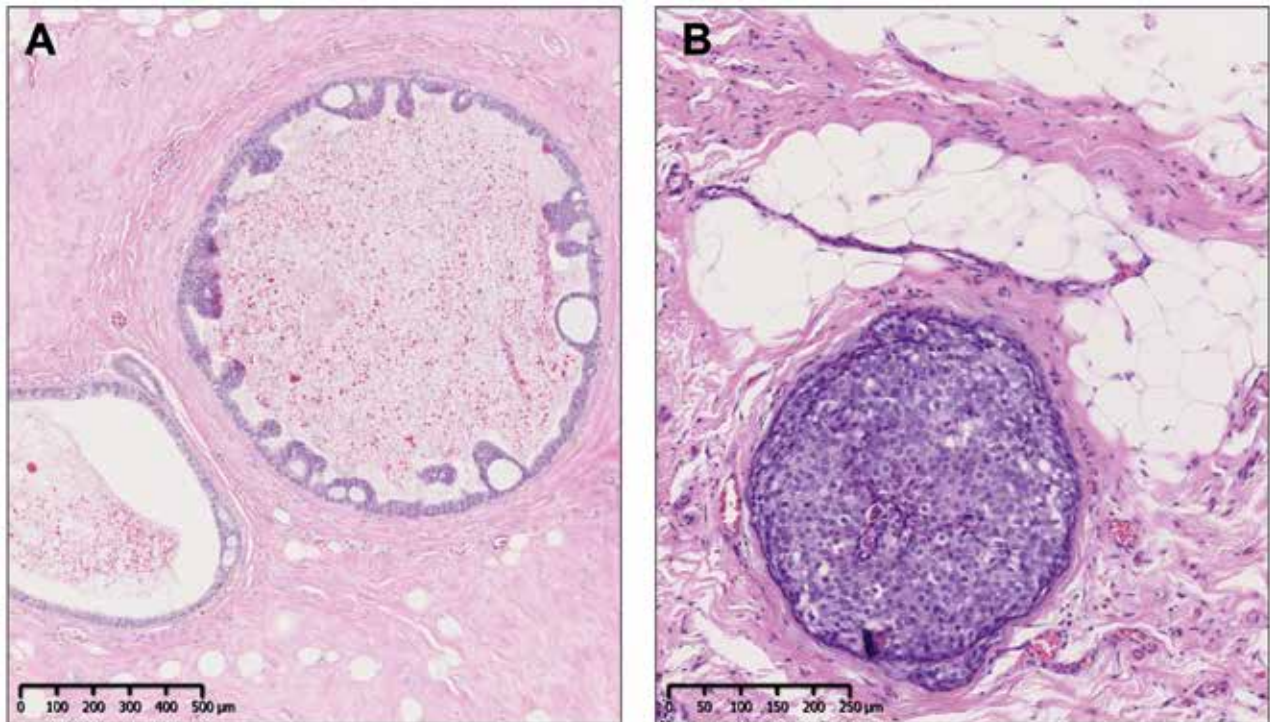
**Pour ce faire, de nouvelles recherches focalisées sur des aspects moléculaires, génétiques et micro-environnementaux de la progression du CCIS vers le cancer du sein invasif devront être initiées. L'identification de biomarqueurs fiables permettra d'une part de développer des modèles de prédiction du risque précis et spécifiques au CCIS afin de transformer les pratiques en procédant à une désescalade thérapeutique. D'autre part, cela permettrait de développer des outils de communication et de support à la décision qui permettrait de recentrer la prise en charge sur les besoins du patient.**

## INTRODUCTION

Le Carcinome Canalaire In Situ (CCIS) est une lésion mammaire dans laquelle est observée une augmentation de la croissance des cellules épithéliales atypiques qui restent confinées dans les canaux du sein. Par opposition aux cancers du sein invasifs qui eux franchissent la membrane basale des canaux mammaires et envahissent le parenchyme environnant.

Depuis la généralisation des programmes de dépistage mammographique, l'incidence des CCIS s'est considérablement majorée. Ils représentent à l'heure actuelle 20% de tous les cancers du sein détectés (1). Malgré l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués et de prise en charge thérapeutique de ces lésions, on n'observe pas de diminution significative des cancers mammaires invasifs(2,3). Cela suggère que la prise en charge des CCIS ne réduit ni l'incidence des cancers du sein invasif, ni la mortalité liée au cancer du sein. On pourrait subséquemment parler de sur-diagnostic et de sur-traitement.

FIGURE 1.



A. Carcinome canalaire in situ (CCIS) de grade 2 avec architecture cribliforme et présence de nécrose (hématoxyline et éosine).  
B. Carcinome canalaire in situ (CCIS) de grade 2 avec une architecture solide en l'absence de nécrose (hématoxyline et éosine).

## PROGRESSION DES CCIS EN CARCINOMES MAMMAIRES INVASIFS

Les CCIS ne sont pas dangereux de manière inhérente mais ils sont considérés comme des précurseurs potentiels de carcinome invasif et leur excision est dès lors recommandée. Ils sont associés à un sur-risque de cancer du sein invasif. Plusieurs modèles d'évolution potentiels ont été proposés par Van Seijen *et al.* (3):

Le **modèle des lignées indépendantes** soutient l'hypothèse que le CCIS et le cancer invasif viennent de lignées cellulaires parallèles et indépendantes les unes des autres. C'est le fait qu'il existe des différences moléculaires entre ces deux types de lésions qui plaide en faveur de cette théorie (4,5,6). L'association fréquente entre CCIS et cancer du sein invasifs viendrait alors de leurs facteurs de risques communs (âge, parité, antécédents familiaux, densité mammaire élevée, mutations génétiques telles que BRCA1/BRCA2) (1).

Le **modèle des phénotypes convergents** est une théorie selon laquelle différents génotypes de CCIS pourraient mener à un cancer infiltrant d'un phénotype unique. Le fait qu'une combinaison d'aberrations peut différer entre les différents canaux d'un même CCIS plaide en faveur de cette hypothèse. Une étude de Hernandez *et al.* soutient cette théorie en montrant que même si les profils gé-

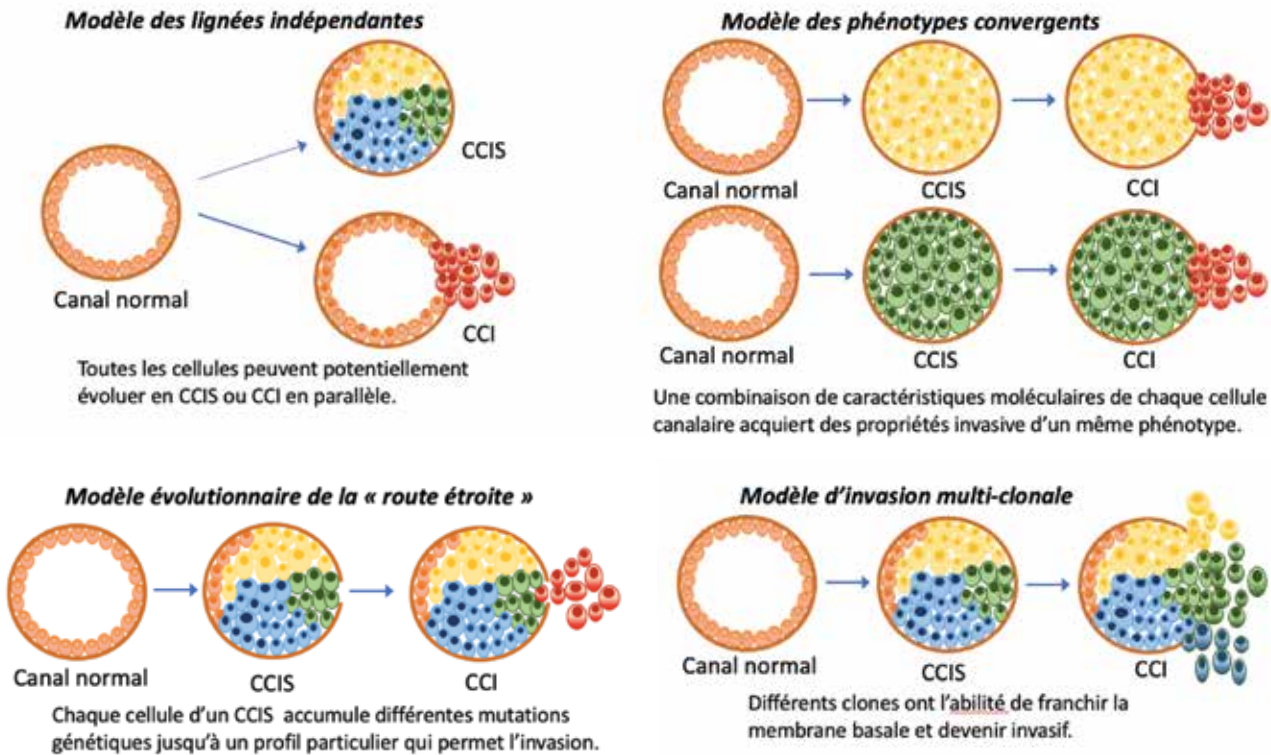
tiques sont généralement similaires entre le CCIS et la tumeur infiltrante adjacente, dans un certain nombre de cas, ces tumeurs diffèrent d'un point de vue génétique. La progression serait alors menée par des clones spécifiques qui mènent au même phénotype (7).

Le **modèle évolutif de la « route étroite »** (de l'anglais « Bottleneck ») décrit que chaque cellule au sein d'un même canal accumule différentes variations génétiques et seulement une sous-population de cellules, avec un profil génétique particulier, est capable de franchir une « route étroite » et envahir le tissu adjacent. Plusieurs études soutenant cette théorie rapportent une concordance génétique élevée entre CCIS et cancer invasif (4,5).

Le **modèle d'invasion multi-clonale** est soutenu par le fait que différents clones d'une même lésion in situ ont la capacité de s'échapper des canaux et de co-migrer vers les tissus adjacents pour devenir des carcinomes invasifs. Il démontre par ailleurs que plusieurs mutations et aberrations d'un gène ont lieu dans le canal mammaire avant même le processus d'invasion (4,5).

Ces modèles présumés illustrent la complexité du processus potentiel d'invasion du CCIS et indiquent que les lésions indolentes pourraient devenir invasives via une combinaison de plusieurs des mécanismes proposés.

FIGURE 2. APERÇU DES MODÈLES DE QUATRE THÉORIES DE PROGRESSION DEPUIS UN CCIS VERS UN CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT (CCI)



À l'heure actuelle, il est impossible d'identifier les types de CCIS à risque de progression.

En effet, le délai requis pour qu'ils deviennent invasifs diffère d'une lésion à l'autre. Comme l'instigateur précis de l'invasion est encore inconnu, nous ne sommes actuellement pas en mesure de prédire quelle lésion CCIS deviendra invasive dans un court laps de temps après son diagnostic initial, et quelle lésion de CCIS se comporte de manière plus indolente et nécessitera plus de 10 ans avant d'évoluer vers un carcinome invasif.

Le traitement standard est dès lors proche de celui des cancers infiltrants : chirurgie conservatrice ou radicale associée ou non à une radiothérapie et/ou hormonothérapie adjuvantes. Il a été démontré que lorsqu'ils sont traités, le taux de mortalité spécifique au cancer du sein à 15 ans est de 1,93% pour les DCIS contre 11,5% pour les cancers mammaires infiltrants (8,9). Le risque d'évolution en tumeur invasive depuis un CCIS à bas risque (ER+, grade I-II, taille < 2cm) est estimé à 0,92% à 5 ans et 3,02% à 10 ans (10), 6,5% à 7,5 ans (11). Ce risque a également été évalué à 14-53%, tous grades confondus (26).

## LA PERCEPTION DU RISQUE

Plusieurs études ont démontré que les conséquences psychologiques lors de l'annonce du diagnostic et du traitement sont comparables entre les patientes atteintes d'un CCIS et d'une tumeur mammaire infiltrante. (8,12-14) Van

Gestel et al. ont identifié une préoccupation similaire autour du risque de développer une récurrence de la maladie, de mourir du cancer du sein, et rapportent une morbidité psychologique comparable chez les patientes atteintes de CCIS ou de tumeur invasive (13). Dans l'étude de Rakovitch *et al.*, un tiers des patientes atteintes d'un CCIS pensent qu'elles ont un risque significatif de développer des métastases, un tiers pensent qu'elles ont un risque notable de mourir d'un cancer du sein et seulement 50% pensent qu'elles sont susceptibles de mourir d'une autre cause que le cancer du sein. Ces résultats sont similaires dans le groupe de patientes souffrant d'un cancer invasif débutant (8). L'étude de Lauzier *et al.* démontre aussi qu'il n'existe pas de différence entre ces groupes en termes de détresse psychologique, de santé mentale et de santé physique. Elle démontre également que ces effets persistent dans le temps (14). Une autre étude met en évidence que 25% des patientes perçoivent un risque au moins modéré de développer des métastases à distance (12). Or une très faible proportion de patientes développera une maladie métastatique après un diagnostic de CCIS. Par ailleurs, leur mortalité spécifique au cancer du sein est très basse (1-2% à 10 ans et jusqu'à 6,3% à 30 ans) (3,15,16).

La perception erronée du risque n'exerce pas uniquement des conséquences sur la morbidité psychologique mais mène également à des choix inappropriés de prise en charge. Les cliniciens devraient insister sur le caractère in situ des CCIS et sur la distinction qu'il existe avec les tumeurs invasives du sein (8).

## UNE NOUVELLE TERMINOLOGIE EST-ELLE NÉCESSAIRE ?

Dans le diagnostic du cancer du sein, comme dans tous les diagnostics de cancer, la manière de communiquer les résultats aux patients est essentielle et la terminologie utilisée par les cliniciens peut avoir un impact important sur le vécu des patients (17-19).

Certains chercheurs suggèrent que le mot « carcinome » devrait être changé (20-24). Au début des années 2000, Tavassoli proposait déjà de réserver la dénomination de « carcinome » aux lésions qui envahissent le stroma (22). Elle a alors soumis une nouvelle terminologie qui supprimerait l'étiquette de « cancer » du diagnostic, à l'instar des dénominations existantes dans les néoplasies du col, du vagin, de la vulve ou encore de la prostate et du pancréas. Cette terminologie : DIN pour « Ductal Intraépithélial Neoplasia », présentée dans le tableau ci-dessous, a été reprise par l'OMS en 2003 mais n'a pourtant pas été adoptée en pratique quotidienne (25) (Tableau 1).

De nombreuses études soutiennent la nécessité d'une nouvelle terminologie en expliquant que le terme de carcinome n'est pas adapté puisque ces tumeurs n'ont pas le potentiel de métastaser (2,17,20,21,23). Plusieurs études ont montré les conséquences de l'utilisation de la dénomination de « cancer » dans les cas de CCIS. Omer *et al.* ont confirmé que les prises en charges sont plus agressives que ce soit par le biais des professionnels de la santé ou sur demande des patientes (18). En effet, la manière dont les praticiens orientent leurs recommandations thérapeutiques est elle aussi influencée par l'étiquette attribuée à la maladie (22). Plusieurs facteurs, même inconscients, peuvent mener au sur-diagnostic et au sur-traitement. Un changement de terminologie intégrant une nouvelle classification pourrait aider à re-calibrer le diagnostic et, par-là, modifier l'attente autour de la détection, du suivi et du traitement des CCIS à bas risque.

Certaines études mettent en lumière de nombreux **avantages potentiels à ce changement de terminologie** (17-19,22) tels que la diminution de la confusion qui peut exister autour du diagnostic de CCIS chez les professionnels et les patients (22). Comme décrit ci-dessus, la terminologie utilisée a de nombreuses conséquences psychologiques sur les patients qui influencent les choix de traitement exprimés par les patientes (17-19) Une étude menée sur 394 femmes a montré que lorsque le CCIS était décrit comme « un cancer non invasif », 47% des patientes préféraient une chirurgie par rapport à une alternative non chirurgicale, qu'elle consiste en un traitement médical ou une surveillance active. En comparaison, lorsque le CCIS était décrit comme une « lésion mammaire », seulement 34% des patientes ont opté pour le traitement chirurgical et 31% lorsque les termes de « cellules anormales » étaient utilisés ( $p < 0,001$ ) (18).

D'autres études ont quant à elles pointé **les raisons qui plaident en défaveur d'un changement de terminologie**. La création d'une nouvelle nomenclature pourrait au contraire entraîner une augmentation de la confusion, les termes choisis pouvant être mal-interprétés (2).

Avec l'étiquette de « cancer » les patientes bénéficient plus facilement du soutien dont elles ont besoin, que ce soit de la part des professionnels mais aussi de leurs proches ou encore de la société elle-même. Des aides et avantages spécifiques sont mis en place par le système de santé pour certaines patientes dont l'éligibilité dépend de la dénomination de « cancer » (2,17).

Par ailleurs, les conséquences sur les patientes qui ont déjà été prises en charge pour un CCIS sont également à prendre en considération. Cela pourrait leur donner l'impression d'avoir été mal-diagnostiquées et/ou sur-traitées, ce qui leur apporterait encore plus de confusion et de détresse psychologique. Cela entraînerait aussi des conséquences pratiques sur leur suivi ou des traitements en cours (17).

**TABLEAU 1. CLASSIFICATION DE L'OMS 2003 : CORRESPONDANCE ENTRE LA TERMINOLOGIE TRADITIONNELLE ET LA CLASSIFICATION DIN**

Terminologie traditionnelle	Terminologie en néoplasie intraépithéliale canalaire (DIN : Ductal Intraepithelial Neoplasia)
Atypie épithéliale plane (métaplasie cylindrique atypique)	DIN 1A (flat type)
Hyperplasie canalaire atypique	DIN 1B (taille < ou égale à 2 mm)
Carcinome canalaire in situ de bas grade	DIN 1C (taille > 2 mm)
Carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire	DIN 2
Carcinome canalaire in situ de haut grade	DIN 3

Adapté du CNGOF 2009

Une nouvelle dénomination qui n'inclurait pas le mot « cancer » ou « carcinome » ne suffirait pas pour éliminer les conséquences psychosociales sérieuses, d'autant plus si des suivis à long terme sont recommandés (2).

Une nouvelle dénomination ne diminuerait pas à elle seule la perception de leur maladie, par les patientes atteintes de CCIS. Il serait également indispensable de travailler sur la communication entre médecins et patientes. C'est toute la communication entre médecins et patiente qui doit être améliorée. Mais pour cela, il faudrait compenser les lacunes quant au potentiel invasif de cette maladie par une discussion ouverte avec la patiente.

Dans un dialogue idéal, le praticien devrait expliciter la nature peu agressive des affections à faible risque et l'éventualité de sur-diagnostic et de sur-traitement. Il serait important qu'il fournisse des informations sur les risques d'évolution en utilisant des chiffres pour montrer les résultats à long terme que l'on obtient dans chaque option de prise en charge présentée. Malheureusement ces informations fiables manquent et des études supplémentaires sont nécessaires sur le sujet.

## LA SURVEILLANCE ACTIVE

Dans les affections à bas risque, l'option de la surveillance active devrait être abordée.

Pour ce faire, les cliniciens doivent être convaincus que certaines patientes ne tirent aucun bénéfice des traitements standards actuels et qu'elles pourraient donc être prise en charge de manière sûre par le monitoring seul. Ils auraient également besoin d'une définition claire de ce qu'est une affection à bas risque et de méthodes fiables pour les identifier.

Actuellement, trois essais cliniques prospectifs sont en cours. Ils visent à comparer la surveillance active par mammographie et examen clinique 1-2x/an, aux traitements conventionnels actuels (chirurgie + radiothérapie ± hormonothérapie) sur le long terme pour les CCIS de bas risque. Ces trois études cliniques : COMET au Etats Unis, LORIS au Royaume Unis, LORD au Pays-Bas, ont comme objectif primaire de montrer une non-infériorité de la surveillance active par rapport aux traitements conventionnels actuels en termes de survie sans cancer invasif ipsilatéral (LORIS), en termes de pourcentage de cancer invasif à 2 ans (COMET) et à 10 ans (LORD) (27-29).

Il faut cependant rester prudent quant à la désescalade thérapeutique. On retrouve dans la littérature quelques études qui mettent en lumière certains défauts de la surveillance active. Le diagnostic du CCIS se fait sur base d'une biopsie qui ne représente qu'une fraction de la tumeur et qui n'est pas toujours représentative

de la tumeur dans son ensemble. On pourrait manquer la composante à plus haut risque dont seule l'excision complète permettrait un diagnostic de certitude (2). Le taux de diagnostic initial de CCIS sur biopsie présentant une invasion stromale sur la pièce opératoire s'élève entre 15 et 30 %. (30,31). La difficulté majeure de ces 3 études réside dans la difficulté de recrutement des patientes, très réticentes à participer à ce type d'études et il faut malheureusement craindre qu'elles ne pourront pas - en raison du recrutement insuffisant - apporter les réponses espérées

De plus, il peut également y avoir des effets psychologiques négatifs dans la surveillance active des lésions précancéreuses de bas risque. En effet une étude prospective menée sur 341 hommes atteints d'un cancer prostatique de faible risque chez qui une surveillance active avait été proposée a démontré que leur niveau d'anxiété, leur risque de dépression et leur peur de la récurrence étaient supérieurs aux patients traités par radiothérapie (19).

## LES OUTILS DE PRÉDICTION DU RISQUE

Pour informer au mieux les patients sur leur possibilité de prise en charge, en plus des informations sur l'histoire naturelle de la maladie, les cliniciens auront également besoin d'outils de prédiction. Ils seront nécessaires pour classifier les patients en groupes de risque après avoir identifié et validé des biomarqueurs moléculaires, génétiques et micro-environnementaux de récurrence afin d'apporter des données précises et exactes qui guideraient les patients et les professionnels pour le choix de prise en charge.

Il est donc indispensable d'effectuer plus de recherches autour des aspects moléculaires, génétiques et micro-environnementaux de la progression du CCIS vers le cancer du sein invasif.

Dans la littérature, il existe déjà de nombreuses études qui se penchent sur des biomarqueurs prédictifs d'évolution d'un CCIS (1,7,32-34). Cependant, dans la majorité des cas, ces études comportent de toutes petites séries ainsi qu'une absence de suivi à long terme et les associations que certaines études mettent en évidence ne sont pas validées par d'autres (1,3). Malgré de nombreuses années de recherche, aucun biomarqueur robuste pouvant prédire de manière fiable la récurrence d'un CCIS ou sa progression vers l'invasion n'a été mis en évidence. Les marqueurs les plus intéressants semblent concerner le

microenvironnement de la tumeur. Il reste cependant des avancées significatives attendues dans ce domaine (32). Par ailleurs, les nouvelles technologies telles que l'intelligence artificielle et le *machine learning*, pourraient offrir une nouvelle direction prometteuse vers la compréhension de ces mécanismes.

Une revue récente de la littérature n'a retrouvé que quelques outils de prédiction de risque et d'aide à la décision pour les patientes atteintes d'un CCIS. Elle conclut que les modèles de prédiction décrits (VNPI, MSKCC, Oncotype DCIS) sont prometteurs mais nécessitent des études de validation à plus grande échelle et des améliorations pour maximiser leur utilité et leur usage en clinique (7).

De plus, il paraît nécessaire d'étendre ces modèles de prédiction afin d'intégrer l'option de la surveillance active chez les patientes avec un CCIS de bas risque pour aligner les futurs outils prédictifs avec le champ des essais cliniques en cours de développement.

## CONCLUSION

Le dialogue actuel entre cliniciens et patientes autour du diagnostic de CCIS résulte en un impact émotionnel disproportionné qui génère un potentiel sur-traitement pour de nombreuses patientes. Le besoin de recadrer la perception du risque est un sujet d'actualité compte tenu

des préjudices physiques et émotionnels endurés par les patientes et du surcoût pour la société, amenés par le sur-diagnostic et le sur-traitement. En outre, il paraît nécessaire de notifier que cette perception du risque par les patientes ait surtout été évaluée par d'anciennes études américaines et que ces données mériteraient d'être actualisées et confirmées avec des cohortes européennes.

Des recherches approfondies à la frontière entre épidémiologie, biologie moléculaire, études cliniques et psychosociales sont nécessaires sur la progression et l'évolution des CCIS. Elles permettraient de re-calibrer la classification de ces lésions dans l'intention d'aider à ajuster la perception du risque chez les patientes et les cliniciens. Ces nouvelles connaissances, alors basées sur des faits solides, autoriseront l'optimisation de la communication entre ces derniers à dessein d'éclairer leurs prises de décision de manière à éviter le sur-traitement, sans compromettre le succès des prises en charges chez les patientes qui le nécessitent.

Une telle demande est difficile vu la complexité et l'hétérogénéité du carcinome canalaire *in situ*, le tout associé à une difficulté d'obtenir des cohortes assez larges de patientes. Elle nécessitera une approche collaborative, interdisciplinaire et multicentrique pour avoir des résultats statistiquement puissants. Les défis à relever sont complexes mais très motivants...

## RÉFÉRENCES

1. Gorringer KL, Fox SB. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Front Oncol.* 23 oct 2017;7:248.
2. Esserman LJ, Varma M. Should we rename low risk cancers? *BMJ.* 23 janv 2019;k4699.
3. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, *et al.* Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer.* août 2019;121(4):28592.
4. Hernandez L, Wilkerson PM, Lambros MB, Campion-Flora A, Rodrigues DN, Gauthier A, *et al.* Genomic and mutational profiling of ductal carcinomas *in situ* and matched adjacent invasive breast cancers reveals intra-tumour genetic heterogeneity and clonal selection. *J Pathol.* mai 2012;227(1):4252.
5. Casasent AK, Schalck A, Gao R, Sei E, Long A, Pangburn W, *et al.* Multiclonal Invasion in Breast Tumors Identified by Topographic Single Cell Sequencing. *Cell.* janv 2018;172(12):205-217.e12.
6. Casasent AK, Edgerton M, Navin NE. Genome evolution in ductal carcinoma *in situ*: invasion of the clones. *J Pathol.* nov 2016;241(2):20818.
7. Schmitz R, Wilthagen E, Van Duijnhoven F, Van Oirsouw M, Verschuur E, Lynch T, *et al.* Prediction Models and Decision Aids for Women with Ductal Carcinoma In Situ: A Systematic Literature Review. *Cancers.* 2 juill 2022;14(13):3259.
8. Rakovitch E, Franssen E, Kim J, Ackerman I, Pignol JP, Paszat L, *et al.* A comparison of risk perception and psychological morbidity in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2003;77(3):28593.
9. Cutuli B. Les carcinomes canaux in situ en 2019 : diagnostic, traitement, pronostic. *Presse Médicale.* oct 2019;48(10):111222.
10. Byng D, Retèl VP, Schaapveld M, Wesseling J, van Harten WH, Grand Challenge PRECISION consortium. Treating (low-risk) DCIS patients: What can we learn from real-world cancer registry evidence? *Breast Cancer Res Treat.* mai 2021;187(1):18796.
11. Ryser MD, Weaver DL, Zhao F, Worni M, Grimm LJ, Gulati R, *et al.* Cancer Outcomes in DCIS Patients Without Locoregional Treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1 sept 2019;111(9):95260.
12. Ruddy KJ, Meyer ME, Giobbie-Hurder A, Emmons KM, Weeks JC, Winer EP, *et al.* Long-Term Risk Perceptions of Women With Ductal Carcinoma In Situ. *The Oncologist.* 1 avr 2013;18(4):3628.
13. van Gestel YRBM, Voogd AC, Vingerhoets AJJM, Mols F, Nieuwenhuijzen G a. P, van Driel OJR, *et al.* A comparison of quality of life, disease impact and risk perception in women with invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. févr 2007;43(3):54956.



14. Lauzier S, Maunsell E, Levesque P, Mondor M, Robert J, Robidoux A, *et al.* Psychological distress and physical health in the year after diagnosis of DCIS or invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2010;120(3):68591.
15. Worni M, Akushevich I, Greenup R, Sarma D, Ryser MD, Myers ER, *et al.* Trends in Treatment Patterns and Outcomes for Ductal Carcinoma In Situ. *J Natl Cancer Inst.* déc 2015;107(12):d1v263.
16. He W, Sofie Lindström L, Hall P, Czene K. Cause-specific mortality in women with breast cancer *in situ*: Mortality in women with breast cancer *in situ*. *Int J Cancer.* 1 juin 2017;140(11):241421.
17. Nickel B, Moynihan R, Barratt A, Brito JP, McCaffery K. Renaming low risk conditions labelled as cancer. *BMJ.* 12 août 2018;k3322.
18. Omer ZB, Hwang ES, Esserman LJ, Howe R, Ozanne EM. Impact of Ductal Carcinoma In Situ Terminology on Patient Treatment Preferences. *JAMA Intern Med.* 28 oct 2013;173(19):1830.
19. Egger SJ, Calopedos RJ, O'Connell DL, Chambers SK, Woo HH, Smith DP. Long-term Psychological and Quality-of-life Effects of Active Surveillance and Watchful Waiting After Diagnosis of Low-risk Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* juin 2018;73(6):85967.
20. Galimberti V, Monti S, Mastropasqua MG. DCIS and LCIS are confusing and outdated terms. They should be abandoned in favor of ductal intraepithelial neoplasia (DIN) and lobular intraepithelial neoplasia (LIN). *The Breast.* août 2013;22(4):4315.
21. Tavassoli FA, Sakorafas GH. 'Ductal Carcinoma In Situ of the Breast' – Is It Time to Replace This Term by 'Ductal Intraepithelial Neoplasia of the Breast'? *Oncol Res Treat.* 2009;32(4):218218.
22. Kennedy F, Harcourt D, Rumsey N. Perceptions of ductal carcinoma in situ (DCIS) among UK health professionals. *The Breast.* avr 2009;18(2):8993.
23. Ma T, Semsarian CR, Barratt A, Parker L, Pathmanathan N, Nickel B, *et al.* Should low-risk DCIS lose the cancer label? An evidence review. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2023;199(3):41533.
24. Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia (Idh, aidh and dcis). *Breast Cancer.* oct 2000;7(4):31520.
25. Corce S, Mathelin C, Bellocq J. Lésions épithéliales atypiques : point de vue sur les classifications. In 2009. p. 25362.
26. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: A review. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97(2):13544.
27. Schmitz RSJM, Engelhardt EG, Gerritsma MA, Sondermeijer CMT, Verschuur E, Houtzager J, *et al.* Active surveillance versus treatment in low-risk DCIS: Women's preferences in the LORD-trial. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. oct 2023;192:113276.
28. Wheelwright S, Matthews L, Jenkins V, May S, Rea D, Fairbrother P, *et al.* Recruiting women with ductal carcinoma in situ to a randomised controlled trial: lessons from the LORIS study. *Trials.* 14 oct 2023;24(1):670.
29. Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, Frank E, Pinto D, Basila D, *et al.* The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open.* mars 2019;9(3):e026797.
30. Mannu GS, Groen EJ, Wang Z, Schaapveld M, Lips EH, Chung M, *et al.* Reliability of preoperative breast biopsies showing ductal carcinoma in situ and implications for non-operative treatment: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2019;178(2):40918.
31. Marques LC, Marta GN, de Andrade JZ, Andrade D, de Barros ACS, Andrade FEM. Is it possible to predict underestimation in ductal carcinoma in situ of the breast? Yes, using a simple score! *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* juill 2019;45(7):11525.
32. Yeong J, Thike AA, Tan PH, Iqbal J. Identifying progression predictors of breast ductal carcinoma in situ. *J Clin Pathol.* févr 2017;70(2):1028.
33. Loudig O, Mitchell MI, Ben-Dov IZ, Liu C, Fineberg S. MiRNA expression deregulation correlates with the Oncotype DX® DCIS score. *Breast Cancer Res BCR.* 12 sept 2022;24(1):62.
34. Doebar SC, Sieuwerts AM, De Weerd V, Stoop H, Martens JWM, Van Deurzen CHM. Gene Expression Differences between Ductal Carcinoma in Situ with and without Progression to Invasive Breast Cancer. *Am J Pathol.* juill 2017;187(7):164855.

## AFFILIATIONS

1. Service de gynécologie-obstétrique du Grand Hôpital de Charleroi
2. Service de pathologie des cliniques universitaires Saint-Luc; Clinique du sein, Institut Roi Albert II (IRA II); Pôle de Morphologie (MORF), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain
3. Service de pathologie des Cliniques universitaires Saint-Luc; Pôle de Morphologie (MORF), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain
4. Clinique du sein, Institut Roi Albert II (IRA II); Service de gynécologie, Cliniques universitaires Saint-Luc
5. Service de pathologie des Cliniques universitaires Saint-Luc

## CORRESPONDANCE

Dr. Mieke Van Bockstal  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Service de pathologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles  
 mieke.vanbockstal@saintluc.uclouvain.be



# LA FORMATION CONTINUE À L'UCLouvain

Votre partenaire de formation  
tout au long de la vie



**DÉCOUVREZ NOS PROGRAMMES DÉDIÉS  
AU SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ**

Que vous soyez médecin généraliste/spécialiste, cadre dirigeant dans une institution de soins ou encore pharmacien, l'UCLouvain vous propose plus de 50 programmes de formation continue à durée variable!

**DÉCOUVREZ** les programmes qui démarrent dans les prochains mois :

## CERTIFICATS D'UNIVERSITÉ OU INTER-UNIVERSITÉS

- Anthropologie médicale et de la santé
- Enseignement et apprentissage **NEW** par la simulation
- Gestion hospitalière
- Kiné et médecine du sport\*
- Le traitement orthodontique **NEW** par «Aligneurs»
- Nutrition clinique

- Prévention des infections et hygiène hospitalière
- Soins de santé durables: **NEW** agir pour transformer

## ATTESTATIONS

- Cycle de perfectionnement en sciences hospitalières
- Entraînement en trail-running\*



FormationContinueUCL



formation-continue-ucl



[www.uclouvain.be/formation-continue](http://www.uclouvain.be/formation-continue)

# Douleur articulaire en médecine générale : quelle stratégie pour la prescription d'examens d'imagerie médicale ?

Thomas Paul-Emile Kirchgiesner

Joint pain in general medicine:  
Which strategy for prescribing  
medical imaging examinations?

- Radiography (X-ray) is the medical imaging examination of choice for the initial assessment of bone or joint pathologies of the limbs.
- Ultrasound is an excellent non-irradiating examination for the study of superficial and periarticular soft tissues, including the rotator cuff tendons of the shoulder, extensor apparatus of the knee, and the ligaments, and tendons of the ankle.
- When faced with spinal pain, the prescribing physician should look out for warning signs ("red flags") that will guide the choice of medical imaging examinations.

## KEY WORDS

Medical imaging examinations, optimization, joint pain

**La demande croissante en examens d'imagerie médicale en Belgique est confrontée à de nombreux défis tels qu'un nombre limité de machines, notamment en IRM, une pénurie de personnel qualifié et des difficultés de financement. La rationalisation de la prescription d'examens d'imagerie est plus que nécessaire, reposant sur l'évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque et une bonne connaissance des forces et des limites de chaque technique d'imagerie par les médecins prescripteurs. La radiographie reste l'examen de choix pour le bilan initial des pathologies osseuses ou articulaires des membres. L'échographie est un excellent examen non irradiant pour l'étude des tissus mous superficiels et périarticulaires notamment pour les tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule, l'appareil extenseur du genou et les ligaments et tendons de la cheville. Pour la mise au point des douleurs de la colonne vertébrale, le médecin prescripteur recherchera la présence de signes d'alerte (« red flags ») qui guideront la réalisation des examens d'imagerie.**

## What is already known about this topic?

Like any medical prescription, an imaging examination requires a well-considered clinical approach and prior assessment of the benefit/risk ratio. The prescribing physician is involved in the various stages of justifying the examination, selecting the most appropriate technique, and optimizing the procedure.

## Que savons-nous à ce propos ?

Comme toute prescription médicale, la prescription d'un examen d'imagerie nécessite une démarche clinique réfléchie et l'évaluation préalable du rapport bénéfice/risque. Le médecin prescripteur est impliqué dans les différentes étapes que sont la justification de l'examen, la sélection de la technique la plus appropriée et l'optimisation de la réalisation de l'examen.

## What does this article bring up for us?

This article briefly outlines the rules for prescribing medical imaging examinations for joint pain in general medicine.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article rappelle brièvement les règles de bonne prescription d'examens d'imagerie médicale devant une douleur articulaire en médecine générale.

Le nombre d'examens d'imagerie médicale réalisés en Belgique tend à augmenter chaque année (1). Le vieillissement de la population, les progrès de la médecine et le perfectionnement des techniques d'imagerie en sont les principales raisons. Ce besoin toujours plus grand en imagerie médicale se heurte toutefois à un parc de machines limité, notamment en IRM (2), une pénurie de personnel qualifié et un système de financement sous tension. A défaut de mesures de contrôle de la prescription d'imagerie médicale et de limitation du nombre d'examens par équipement, la rationalisation de la prescription d'examens d'imagerie devrait être privilégiée par les médecins prescripteurs avec l'aide des radiologues.

Face à une douleur articulaire, la prescription d'un examen d'imagerie devra être justifiée après l'évaluation du rapport bénéfice/risque et notamment de l'impact des résultats de l'examen sur la prise en charge du patient. Pour sélectionner la modalité d'imagerie la plus appropriée, le médecin prescripteur devra connaître les forces et faiblesses de chaque technique (**Tableau 1**) et tenir compte de nombreux paramètres dont les hypothèses diagnostiques envisagées, l'âge et les antécédents du patient, les examens déjà réalisés ou encore la présence d'éventuelles contre-indications. La demande d'examen devra mentionner les informations pertinentes qui aideront le radiologue à optimiser et interpréter l'examen : description des symptômes (localisation, caractère aigu ou chronique, horaire mécanique ou inflammatoire, ...), date du traumatisme, antécédents oncologiques ou encore examens complémentaires déjà réalisés (4).

Concernant l'imagerie des membres et du bassin, la radiographie devrait être l'examen de première intention

lorsqu'une pathologie osseuse ou articulaire est suspectée en raison de son faible coût et de sa grande accessibilité. Elle permettra dans la très grande majorité des cas de faire le diagnostic des pathologies osseuses et articulaires les plus fréquentes telles que les fractures ou l'arthrose ainsi que des maladies métaboliques associées à des dépôts calciques dans les tissus mous. L'échographie est un excellent examen non irradiant pour l'étude des tissus mous superficiels et périarticulaires notamment pour les tendons de la coiffe des rotateurs de l'épaule, l'appareil extenseur du genou et les ligaments et tendons de la cheville. Pour la mise au point des douleurs de la colonne vertébrale, le médecin prescripteur recherchera la présence de signes d'alerte (« *red flags* ») qui guideront la réalisation des examens d'imagerie (5). De nombreuses ressources existent pour aider la prescription d'examens d'imagerie médicale : parmi les solutions francophones, citons l'« Aide à la demande d'examens de radiologie et imagerie médicale (ADERIM) » (6) et le « Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale » édités par la Société Française de Radiologie (7) ou les « Recommandations en matière de prescription de l'imagerie médicale » proposées par la Société Belge de Radiologie (8).

Une fois l'examen réalisé, radiologues et médecins prescripteurs devront garder à l'esprit la fréquente discordance radio-clinique en imagerie musculosquelettique. En effet, les remaniements articulaires et périarticulaires mécaniques chroniques augmentent avec l'âge et sont fréquemment retrouvés chez des sujets asymptomatiques (9-10). Comme dit l'adage, n'oublions pas que « nous traitons des patients, pas des images » !

**TABLEAU 1. FORCES ET FAIBLESSES DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES D'IMAGERIE POUR LA VISUALISATION DES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS ANATOMIQUES DU SYSTÈME MUSCULOQUELETTIQUE**

	Radiographie	Échographie	Scanner	Arthroscanner	IRM
<b>Tissus mous superficiels</b>	calcifié/tuméfié	+++++	++	++	+++
<b>Tissus mous profonds</b>	calcifié	++	++	++	+++++
<b>Os</b>	+++	.	+++++	+++++	.
<b>Moelle osseuse</b>	.	.	++	++	+++++
<b>Cartilage</b>	++ (indirect)	.	++ (indirect)	+++++ (direct)	+++
<b>Ménisques/labrum</b>	calcifié	+	calcifié	+++++	++++
<b>Moelle épinière</b>	.	.	++ (indirect)	.	+++++ (direct)

## RÉFÉRENCES

1. Medical technologies - examinations by medical imaging techniques (CT, MRI and PET). Eurostat. <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/bookmark/d13f6ddd-ac47-4e86-9d04-2d820bb85afd?lang=en>
2. Availability of CT and MRI units in hospitals. Eurostat. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210702-2>
3. Liu S, Wang B, Fan S, Wang Y, Zhan Y, Ye D. Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: a secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study. *BMJ Open*. 2022 Jun 29;12(6):e062183.
4. Prescrire des examens d'imagerie médicale. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/professionnels-de-la-sante/medecins/soins-par-le-medecin/prescrire-des-examens-d-imagerie-medicale>
5. Mazzola Eusébio O, Motamed S. Indications a l'imagerie dans la lombalgie chez l'adulte [Imaging indication for low back pain in the adult population]. *Rev Med Suisse*. 2013 Sep 25;9(399):1732-6.
6. Aide à la demande d'examens de radiologie et imagerie médicale (ADERIM). Société Française de Radiologie et d'Imagerie Médicale. <https://aderim.radiologie.fr>
7. Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Société Française de Radiologie et Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire. <http://gbu.radiologie.fr>
8. Recommandations en matière de prescription de l'imagerie médicale. Société Belge de Radiologie. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/recommandations\\_en\\_matiere\\_de\\_prescription\\_de\\_limagerie\\_medicale\\_pc.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/recommandations_en_matiere_de_prescription_de_limagerie_medicale_pc.pdf)
9. J Malghem. IRM de rachis lombaires « asymptomatiques » étude multicentrique du GETROA In Le rachis lombaire dégénératif ; Sauramps médical, Montpellier 1998: 119-128.
10. Lapidus P, Guidotti F. Painful heel: report of 323 patients with 364 painful heels. *Clinical orthopaedics and related research*: march 1965 - volume 39 - p 178-186.

---

## DÉCLARATIONS

- Je garantis que ce manuscrit est original et non soumis pour publication dans une autre revue.
- Je donne mon accord pour la publication de cet article dans la revue *Louvain Médical*.

## CORRESPONDANCE

Pr. Thomas Paul-Emile Kirchgessner  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Radiologue ostéo-articulaire et chef du service d'imagerie médicale  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
Belgique

# Comment démêler l'écheveau des tests auto-immunitaires ?

Farah Tamirou

How do you untangle the complex network of autoimmune tests?

Antinuclear autoantibodies (ANA) are commonly investigated, whereas their interpretation can be challenging, especially when the test is triggered by an unusual clinical presentation. Their detection is often incidental, the difficulty being the finding of a 'positive' result. This article sought to examine the role of ANA tests in clinical practice, along with their significance based on the patient context.

## KEY WORDS

Antinuclear antibodies, connective tissue diseases

**Les auto-anticorps antinucléaires (AAN) sont fréquemment recherchés, mais leur interprétation peut être complexe, surtout lorsque leur demande est motivée par un tableau clinique inhabituel ; leur détection s'avérant alors souvent fortuite avec la difficulté de se retrouver face à un résultat étiqueté de « positif ». Cet article vise à examiner le rôle du dosage des AAN en pratique clinique et leur signification en fonction du contexte du patient.**

## QUAND RECHERCHER LES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES (AAN) ?

Il convient de rechercher les AAN, en particulier chez les sujets jeunes, en présence d'un tableau clinique (nécessairement objectif) suggestif de rhumatisme systémique tel qu'un rash cutané, une (poly)sérosite, une atteinte neurologique (myélite transverse, accident vasculaire cérébral, etc.), une atteinte interstitielle pulmonaire, une (des) cytopénie(s), un phénomène de Raynaud récent et lésionnel (*cf.* capillaroscopie pathologique ou mégacapillaires cuticulaires visibles à l'œil nu), une faiblesse musculaire proximale, une nécrose digitale ou, bien entendu, une atteinte rénale, en particulier glomérulaire.

## SIGNIFICATION CLINIQUE DE LA DÉTECTION DES AAN

Les AAN sont des immunoglobulines dirigées contre des composants autologues du noyau et du cytoplasme (1). Le test de détection des AAN est l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des cellules HEp2 (2). Les AAN se lient aux antigènes du noyau et/ou du cytoplasme des cellules HEp2 et sont révélés par incubation avec des anticorps

fluorescents (3,4). Les images alors observées peuvent indiquer la nature des auto-anticorps.

Cependant, la sensibilité de la méthode est excellente pour certaines maladies, mais sa spécificité est limitée, car des AAN sont détectés chez environ 25 à 30% des individus sans maladie auto-immune (5). La présence d'anticorps anti-DFS70 (*Dense Fine Speckled 70*) est souvent associée à des individus en bonne santé, ce qui peut exclure une maladie auto-immune. La détection des anticorps anti-DFS70 peut donc être rassurante dans ces cas (6).

## EN PRATIQUE, COMMENT PROCÉDER ?

En présence de manifestations cliniques évocatrices de connectivite, la première étape consiste à tester les AAN par IFI. Si les AAN sont négatifs et qu'il n'y a pas de forte suspicion clinique, aucun autre test n'est nécessaire. Cependant, s'ils sont positifs, il est recommandé de rechercher leur spécificité antigénique.

Dans le cas d'une suspicion de lupus érythémateux disséminé (LED), un dosage des anticorps anti-ADN natif est demandé et des anticorps anti-ENA (ENA ; *anti-extractable nuclear antigen*) quand un LED ou une autre connectivite

est soupçonnée. La recherche des anticorps anti-ENA s'effectue par ELISA. Un test initial de *screen* anti-ENA est réalisé pour détecter simultanément 7 auto-anticorps différents (anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-Scl70 et anti-centromère (CENP-B)). Si l'ELISA *screen* est positif, un sous-typage spécifique des sept auto-anticorps est réalisé pour identifier leur réactivité spécifique.

En cas de suspicion de myosite, un test immunologique appelé *dot myosite* peut être demandé. Cette méthode détecte les anticorps en incubant le sérum du patient avec un antigène fixé sur une membrane, suivi d'une révélation par un anticorps anti-immunoglobulines humaines couplé à une activité enzymatique. Le *dot myosite* testera spécifiquement la présence d'une série d'anticorps associés à la myosite. Le *dot myosite* utilisé aux Cliniques universitaires Saint-Luc teste la présence d'anti-Jo1, d'anti-PL7, d'anti-PL12, d'anti-EJ, d'anti-SRP, d'anti-Mi2, d'anti-MDA5, d'anti-Ro52, d'anti-SAE1/SAE2 et d'anti-NXP2.

En cas de suspicion de sclérose systémique, un test similaire appelé *dot sclérodermie* peut être réalisé. Celui-ci inclut la détection des anticorps contre différents antigènes associés à la sclérose systémique. Celui utilisé aux Cliniques universitaires Saint-Luc inclut classiquement les anti-Scl70, anti-CENP-A, anti-CENP-B, anti-PM-Scl-100, anti-PM-Scl-75, anti-Ku, anti-RNA polymérase III, anti-U1RNP, anti-Th/To et anti-fibrillarine.

## LES ANTICORPS ASSOCIÉS AU LED

Le LED présente une grande variabilité dans sa présentation clinique et son pronostic. Le diagnostic repose sur une combinaison d'éléments cliniques, biologiques et sérologiques. Un titre élevé d'AAN détecté par IFI sur cellules HEp2 ( $>1/160$ ) est généralement observé chez les patients atteints de LED, avec une sensibilité entre 94 et 100% (7-9). Par conséquent, un titre d'AAN inférieur à 1/160 rend le diagnostic de LED extrêmement improbable (10). Il n'est pas recommandé de surveiller régulièrement les AAN dans le suivi du LED car ils restent généralement positifs quel que soit le degré d'activité de la maladie.

En cas de positivité des AAN et de suspicion clinique de LED, la recherche d'anticorps anti-ENA et anti-ADN double brin est recommandée. Les méthodes de détection de ces anticorps varient en sensibilité et en spécificité. Les méthodes ELISA sont très sensibles pour détecter les anticorps anti-ADN double brin, mais elles manquent de spécificité pour le diagnostic de LED. Le test d'IFI sur *Crithidia luciliae* et le radioimmunoessai de Farr sont moins utilisés mais peuvent être plus spécifiques car ils détectent les anticorps de forte affinité, considérés comme pathogènes (11).

Les taux sériques d'anticorps anti-ADN sont généralement corrélés à l'activité de la maladie (12), en particulier à une

atteinte rénale glomérulaire (13). Il est donc recommandé de rechercher les anticorps anti-ADN en cas de suspicion clinique de LED en présence d'un titre d'ANA élevé ( $>1/160$ ) et de répéter régulièrement les dosages, en utilisant de préférence le même test dans le même laboratoire. Les autres auto-anticorps, tels que les anti-ENA, ne doivent pas être demandés de manière répétée car ils varient peu dans le temps et ne sont pas des marqueurs d'évolution de la maladie.

## LES ANTICORPS ASSOCIÉS AU SYNDROME DE SJÖGREN

Le syndrome de Sjögren peut se présenter de manière primaire ou secondaire à une autre affection. Cette maladie auto-immune des glandes exocrines affecte principalement les femmes. Le symptôme principal est un syndrome sec touchant les yeux et la bouche (ainsi que les voies respiratoires et génitales), dans un contexte sérologique approprié.

Bien que la détection d'anticorps antinucléaires (AAN) ne soit théoriquement pas formellement nécessaire pour établir le diagnostic de syndrome de Sjögren primaire (14), il est recommandé de rechercher des titres élevés d'AAN, en particulier d'anticorps anti-Ro/SSA et/ou anti-La/SSB, dans le sérum de ces patients avant de poser ce diagnostic. Cela permet d'éviter des diagnostics erronés chez des patients souffrant d'autres causes plus fréquentes de sécheresse buccale, telles que la dépression, le vieillissement ou la prise de certains médicaments.

## LES ANTICORPS ASSOCIÉS À LA SCLÉROSE SYSTÉMIQUE

La sclérose systémique est une maladie auto-immune caractérisée par au moins un phénomène de Raynaud lésionnel, qui se manifeste par la présence de mégacapillaires cuticulaires visibles à l'œil nu ou documentés à la capillaroscopie, dans un contexte sérologique approprié. Les anticorps spécifiques associés à la sclérose systémique permettent de classer les patients dans différents sous-groupes. La maladie peut être classée comme limitée, avec une atteinte cutanée distale (forme cutanée limitée), ou diffuse, avec une atteinte cutanée proximale (forme cutanée diffuse). Cette classification est importante car elle influence le pronostic de la maladie. Les formes cutanées diffuses évoluent plus rapidement et présentent un risque accru de complications viscérales telles que les atteintes interstitielles pulmonaires ou rénales.

Dans la forme cutanée limitée de la sclérose systémique, l'anticorps le plus fréquent est l'anti-centromère (anti-CENP B), tandis que dans la forme cutanée diffuse, l'anti-

corps typiquement retrouvé est l'anti-topoisomérase 1 (Scl70). D'autres auto-anticorps ont été décrits, certains étant associés à des manifestations cliniques spécifiques (15). Ils sont recherchés par la technique du dot.

## LES ANTICORPS ASSOCIÉS AUX MYOPATHIES INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES (MYOSITES)

Une nouvelle classification des myosites a été proposée ; elle repose précisément sur l'identification d'auto-anticorps spécifiques (16). On distingue la dermatomyosite, le syndrome anti-synthétase, la myosite nécrosante immuno-médiée et la myosite à inclusions. L'algorithme décisionnel utilisé pour établir cette nouvelle classification a démontré que les anticorps spécifiques des myosites jouaient un rôle clé dans le diagnostic, alors que les données pathologiques étaient peu utiles, car communes aux différentes entités.

## RÉFÉRENCES

1. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares [Antinuclear antibodies]. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):224-230.
2. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:1420-1422.
3. Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, *et al*. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):801-808.
4. Bossuyt X, Claessens J, De Langhe E, *et al*. Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and solid phase assays. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e65.
5. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, *et al*. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601-1611.
6. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases [published correction appears in *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5):1468]. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):191-200.
7. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, *et al*. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64(5):285-95.
8. Koh WH, Fong KY, Boey ML, Feng PH. Systemic lupus erythematosus in 61 Oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. *Br J Rheumatol*. 1994; 33(4):339-42.
9. Ginsburg WW, Conn DL, Bunch TW, McDuffie FC. Comparison of clinical and serologic markers in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome: a review of 247 patients. *J Rheumatol*. 1983 ; 10(2):235-41.
10. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serological findings in patients with "ANA-negative" systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 198 ; 60(2):87-94.
11. Villalta D, Bizzaro N, Corazza D, Tozzoli R, Tonutti E. Evaluation of a new automated enzyme fluoroimmunoassay using recombinant plasmid dsDNA for the detection of anti-dsDNA antibodies in SLE. *J Clin Lab Anal*. 2002 ; 16(5):227-32.
12. Schur PH, Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1968 ; 278(10):533-8.
13. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, *et al*. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(6):556-60.
14. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, *et al*. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 ; 76(1):9-16.
15. Arlettaz L, V. Musaro, E. Dayer. Les anticorps spécifiques de la sclérodermie systémique. *Caduceus Express*. 2014 ; 16.
16. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, *et al*. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018;75(12):1528-1537.

## CONCLUSIONS

Le déchiffrement des autoanticorps antinucléaires (AAN) semble devenir de plus en plus complexe. Bien que le nombre de nouveaux autoanticorps soit impressionnant et en constante augmentation, leur détection joue un rôle crucial dans le diagnostic clinique. Identifier des AAN sur des cellules HEp2 est une chose, mais détecter des anticorps spécifiques liés aux myosites ou à la sclérose systémique en est une autre, étant donné qu'ils ne sont pas présents dans la population générale. En d'autres termes, la contribution de la sérologie auto-immune au diagnostic des rhumatismes systémiques est plus cruciale que jamais. Elle permet une meilleure identification des patients et les classe dans des sous-groupes présentant des complications cliniques significatives, ce qui est essentiel pour un dépistage précoce.

## CORRESPONDANCE

Dre Farah Tamirou  
Cliniques universitaires Saint-Luc, UClouvain  
Service de Rhumatologie Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
Belgique  
farah.tamirou@uclouvain.be



# Le traitement des arthrites en 2024

Patrick Durez

## Arthritis treatment in 2024

On the occasion of the ECU-UCL educational day held on May 25, 2024, the author summarized the 2024 therapeutic approach to arthritis, covering both traditional pharmacological treatments and new targeted strategies based on biological agents and JAK kinase inhibitors.

### KEY WORDS

Arthritis, treatments

**À l'occasion de la journée d'enseignement continu organisée par l'ECU-UCL le 25 mai 2024, l'auteur vous résume l'approche thérapeutique des arthrites en 2024 en parcourant les traitements pharmacologiques classiques et les nouvelles approches ciblées par les agents biologiques et les inhibiteurs des JAK Kinases.**

### What is already known about this topic?

In recent years, we have witnessed a therapeutic revolution with the development of targeted or biological treatments. These new approaches allow for overall disease control, and their tolerance profiles are very reassuring for patients suffering from chronic arthritis.

### Que savons-nous à ce propos ?

Nous avons connu ces dernières années une révolution thérapeutique par le développement de ces traitements ciblés ou biologiques. Ils permettent en effet un contrôle global de la maladie et leurs profils de tolérance est tout à fait rassurant pour nos malades souffrant d'arthrites chroniques.

### What does this article bring up for us?

The author summarized the key points of the therapeutic approach to arthritis, including the different indications and therapeutic sequences.

### Que nous apporte cet article ?

L'auteur vous résume les principaux conseils de l'approche thérapeutique des arthrites avec les différentes indications et séquences thérapeutiques.

## INTRODUCTION

Les arthrites sont des maladies inflammatoires chroniques fréquentes dont le chef de file est la polyarthrite rhumatoïde (1). Les arthrites variantes de la polyarthrite rhumatoïde appartiennent au groupe des spondyloarthropathies (arthrite psoriasique...) et aux rhumatismes inflammatoires systémiques (lupus, sclérodermie...). L'arthrite chronique peut toucher près de 250000 patients en Belgique et peut survenir à tout âge, y compris chez les enfants sous forme d'arthrite juvénile. La PR s'observe avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme, préférentiellement après la grossesse ou la ménopause. Elle atteint en priorité les articulations mais peut être à l'origine d'une atteinte pulmonaire, oculaire, de nodules rhumatoïdes et d'un risque cardiovasculaire augmenté (1,3,4). L'atteinte typique de la PR associe des douleurs et des gonflements articulaires bilatéraux et symétriques, d'apparition récente, avec une raideur matinale et des réurgences algiques nocturnes (1,3,4). Son étiologie reste inconnue et repose sur différents facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires. La prise en charge et les traitements sont assez similaires pour les autres formes d'arthrite inflammatoire périphérique telles que l'arthrite psoriasique ou les spondyloarthropathies.

## LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE

La reconnaissance de toute arthrite inflammatoire débutante est cruciale. L'anamnèse et l'examen clinique sont les piliers essentiels afin de distinguer les différentes formes d'arthrites inflammatoires des atteintes métaboliques liées aux dépôts dans les articulations ou des atteintes mécaniques liées à l'usure du cartilage.

L'évaluation clinique minutieuse est essentielle à la recherche des signes de synovite principalement localisée au niveau des mains et des pieds. Il est recommandé de faire un compte articulaire en notant les articulations douloureuses et gonflées. L'examen systémique est indispensable car l'arthrite peut s'accompagner de manifestations extra articulaires et il permet d'affiner le diagnostic différentiel.

Un syndrome inflammatoire biologique est présent dans 90% des cas d'arthrite. La PR est une maladie auto-immunitaire caractérisée souvent par la production de 2 auto-anticorps, le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). Les ACPA ont une spécificité de 98% pour une sensibilité de 50-60% et leur détection est dès lors très utile dès le début des symptômes articulaires inflammatoires. Le facteur rhumatoïde n'est quant à lui pas très spécifique (sensibilité 70-80% et spécificité 65-85%).

Le bilan de base radiologique peut être enrichi par la réalisation d'une échographie articulaire qui permet de

détecter de manière précoce les synovites, téno-synovites et érosions ou d'une IRM qui pourra mettre en évidence toutes ces lésions précoces et l'œdème osseux (zone de développement potentiel d'érosions) (1). Ces examens sont en effet plus sensibles pour détecter l'arthrite débutante mais leur interprétation devra être prudente car les synovites à minima peuvent être influencées par des facteurs mécaniques, métaboliques et l'âge.

À noter que, actuellement, l'intérêt des biopsies synoviales dans le diagnostic des PR reste du domaine de la recherche et de protocoles scientifiques mais pourrait devenir un élément capital et indispensable à l'avenir.

Le diagnostic repose sur tous ces éléments cliniques et paracliniques. Il est validé par des critères internationaux de classification de la polyarthrite. Les critères de l'*American College of Rheumatology* de 1987 ont été remplacés en 2010 par des critères américains et européens incluant la présence des ACPA et sont dès lors plus sensibles. Il est cependant essentiel avant d'utiliser ces critères d'exclure toute autre arthropathie (arthrose, chondrocalcinose, arthrite virale, autres rhumatismes inflammatoires...).

## L'ÉVALUATION ET LES OBJECTIFS

Les rhumatologues ont développé ces dernières années des outils cliniques et paracliniques très utiles pour évaluer l'arthrite et la PR. Ils permettent de mesurer de manière plus précise l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique. La première démarche, une fois le diagnostic de PR confirmé, sera de compter les articulations douloureuses et gonflées par un examen minutieux des différents sites articulaires. Il sera également demandé au malade de compléter un questionnaire évaluant sur une échelle analogique de 0 à 10 le degré d'activité de la maladie, de la douleur, de la fatigue et de répondre à des questions évaluant le degré de difficultés de réaliser des activités courantes (questionnaire HAQ).

L'intégration du nombre d'articulations douloureuses, gonflées, de l'activité de la maladie évaluée par le patient et du taux inflammatoire (CRP ou VS) permet de calculer un score composite d'activité de la maladie (score DAS, le plus utilisé étant le DAS28-CRP en se limitant aux articulations des membres supérieurs et des genoux). Ce score validé dans de nombreux essais cliniques (5) permet à la fois de définir le degré d'activité (importante, modérée, légère ou rémission) et permet d'évaluer de manière plus précise la réponse thérapeutique. Ce score reste cependant imparfait car il inclut des paramètres subjectifs comme le compte articulaire douloureux et l'évaluation de la maladie par le malade ; il doit dès lors faire l'objet d'une interprétation et d'une analyse des composantes objectives et subjectives du score DAS (4).

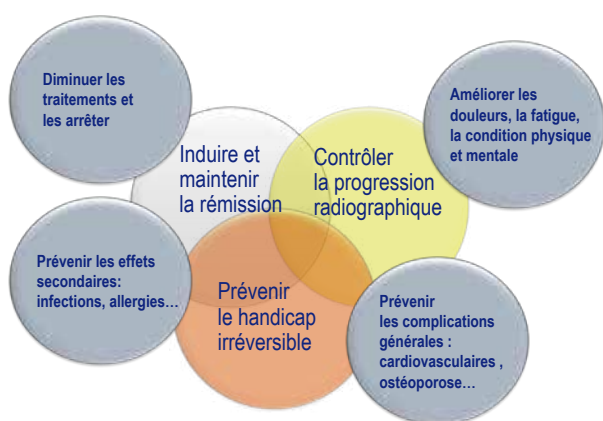
D'autres scores ont été développés pour évaluer l'activité de la maladie comme le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) et le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) (5). Ce dernier est facile à réaliser car il consiste en une simple addition des articulations douloureuses et gonflées, de l'activité de la maladie évaluée par le patient mais également par le médecin (4). Le SDAI prend en compte la CRP en plus des éléments précités et constitue donc le score le plus global.

La rémission, ou si elle n'est pas possible une activité faible de la maladie, doivent être l'objectif à atteindre (6,7). L'inflammation est la cible thérapeutique principale (1). En réduisant l'inflammation rapidement, nous pouvons prévenir les dommages articulaires irréversibles et améliorer la fonction physique du patient à long terme (6). Les 3 objectifs centraux sont la rémission, la prévention des déformations articulaires liées au dommage radiologique et la restauration de la qualité de vie sans handicap fonctionnel. Des objectifs additionnels seront intégrés dans la prise en charge chronique tels que l'amélioration des plaintes des patients (douleur, fatigue...), la prévention des maladies associées (cardiovasculaire, ostéoporose...), la prévention des complications infectieuses et la diminution des doses voire l'arrêt de certains traitements tels que la cortisone.

## LE TRAITEMENT

Le traitement repose sur 3 objectifs principaux et 4 additionnels selon l'évolution et la présentation clinique des patients souffrant de PR (figure 1).

FIGURE 1. LES OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES DE L'ARTHRITE EN 2024



La littérature récente nous indique qu'une prise en charge précoce et intensive permet de modifier l'évolution de l'arthrite et de la PR (6,7).

La première médication pendant la phase de diagnostic et d'évaluation repose sur un traitement symptomatique par exemple par AINS (3) ou antalgiques en évitant les corticostéroïdes pour ne pas masquer la maladie.

Une fois le diagnostic établi, un traitement de fond par un csDMARD (*conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug*), idéalement le méthotrexate sera débuté (4,8). La dose initiale de méthotrexate peut être d'emblée de 15 mg par semaine associée à 5 mg d'acide folique le lendemain. La dose pourra être majorée jusqu'à 20 mg/semaine après 4 semaines. Des glucocorticoïdes à faible dose (prednisolone inférieure à 7,5 mg par jour) peuvent être associés au méthotrexate en début de traitement. Les glucocorticoïdes devront cependant être réduits puis arrêtés endéans les 6 mois (1,3,9,10).

En cas d'échec après 3 à 6 mois d'évaluation ou d'intolérance, le méthotrexate pourra être associé ou remplacé par d'autres csDMARDs tels que la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine ou le leflunomide (10).

Si une activité élevée de la maladie persiste malgré les csDMARDs, les patients peuvent bénéficier d'un traitement par bDMARDs (*biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug*) ou par un inhibiteur des JAK kinases (10,11). L'indication d'un bDMARD est indispensable chez les patients réfractaires au csDMARDs avec des facteurs de mauvais pronostics (érosion précoce, DAS élevé, facteur rhumatoïde ou ACPA positifs). Ces traitements ont pu être développés suite à une meilleure compréhension de l'activation du système immunitaire en bloquant certaines protéines inflammatoires (TNF, IL-6...) ou en modulant les lymphocytes (T ou B). Les critères utilisés en Belgique sont une maladie active (DAS28-CRP > 3.7) malgré l'utilisation de 2 csDMARDs.

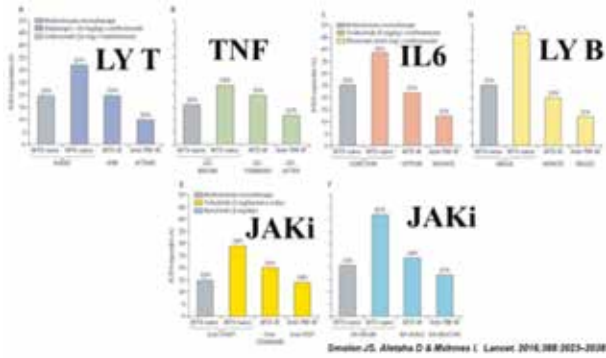
Il existe actuellement 4 types de bDMARDs avec des mécanismes d'action différents (1) :

- ▶ Agents bloquant le TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept et golimumab)
- ▶ Agents bloquant la co-stimulation avec le lymphocyte T (abatacept)
- ▶ Agents bloquant le récepteur de l'IL6 (tocilizumab, saralimumab)
- ▶ Agents inhibant les lymphocytes B (rituximab)

On dispose également de biosimilaires pour certaines de ces molécules. Les biosimilaires sont des molécules pharmaceutiques qui sont hautement similaires aux traitements biologiques déjà approuvés (11).

Les inhibiteurs des JAK kinases sont les dernières molécules arrivées sur le marché. Ce ne sont pas des traitements biologiques mais des molécules synthétiques ciblées permettant de moduler la voie enzymatique intracellulaire de la production des cytokines pro inflammatoires. Nous disposons des molécules suivantes en Belgique : tofacitinib, baricitinib, upadacitinib et filgotinib. Elles sont administrées une fois par jour par voie orale.

FIGURE 2. RÉPONSE CLINIQUE DES AGENTS BIOLOGIQUES OU CIBLÉS



La figure 2 vous illustre que tous ces traitements ont une efficacité clinique similaire et on observe une diminution des taux de réponse en fonction des différentes lignes thérapeutiques (meilleure réponse après échec du MTX et réponse plus faible si échec à un ou plusieurs bDMARDs).

Lorsque le patient est en rémission sous traitement biologique depuis plus de 6 mois, une réduction de la dose du traitement biologique peut être proposée (après avoir réduit puis arrêté les glucocorticoïdes) (1,6,10).

En général, les bDMARDs sont bien tolérés. Il est à noter qu'ils majorent légèrement le risque infectieux, surtout respiratoire et cutané. Le risque d'apparition de tumeurs solides n'est pas augmenté dans la population traitée au long cours, seul le risque des cancers baso- ou spinocellulaires est légèrement augmenté. Le lymphome peut être observé sous biothérapie mais il est attribué à une complication potentielle de la PR et ce risque augmente en fonction de la sévérité de la maladie (12).

Les bDMARDs sont chers, un traitement d'une année représente un coût de 8 000 à 15 000 €. Il faut cependant prendre en considération les économies réalisables grâce à l'introduction précoce des traitements biologiques, avec une réduction des frais médicaux à long terme d'une maladie chronique par la prévention du handicap fonctionnel, des maladies associées et de la préservation de la vie socioprofessionnelle.

Outre les traitements médicamenteux, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde doit être multidisciplinaire et reposer sur une prise en charge holistique par des moyens médicamenteux et non médicamenteux (infirmière coordinatrice et d'éducation, kinésithérapie...).

Le traitement des arthrites classées dans les sponyloarthropathies séronégatives est assez similaire à la PR avec l'utilisation d'agents biologiques spécifiques pour d'autres cibles immunologiques tels que les agents bloquant du TNF, de certains inhibiteurs des JAK Kinases (tofacitinib et upadacitinib) et les inhibiteurs de l'interleukine 17 (sécukinumab, ixékizumab, bimékizumb),

de l'interleukine 23 (rizankizumab, guzelkumab) et d'un inhibiteur de la phosphodiesterase (apremilast).

Toutes les indications et données vont sont résumées dans la figure 3.

FIGURE 3. INDICATION SELON LA CLASSE THÉRAPEUTIQUE ET LA MALADIE

Maladie	Anti-TNF	Anti-IL-6	Anti-IL-12/23	Anti-IL-23	Anti-IL-17	JAKi	PDE-4i	
RhuPso	Approuvé	Données partielles	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	
SpA	Approuvé	Données partielles	Inefficace	Inefficace	Approuvé	Approuvé	Approuvé	
PsO	Approuvé	Données partielles	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	
Crohn	Approuvé	Données partielles	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	
RCUH	Approuvé	Données partielles	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	
Uvéite	Approuvé	Données partielles	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	
PR	Approuvé	Données partielles	Inefficace	Approuvé	Approuvé	Approuvé	Approuvé	

## LE FUTUR

Il n'est pas encore possible de prédire l'efficacité d'un médicament, ce qui expose les patients à des traitements potentiellement inutiles et à leurs effets indésirables. Des études visant à identifier les patients qui sont susceptibles de répondre à un traitement ciblé particulier sont donc menées. Il a notamment été constaté que d'un patient à l'autre, il existe une grande hétérogénéité dans les cellules et les molécules présentes dans les articulations malades. La recherche s'oriente vers des aspects de caractérisation physiopathologique de l'arthrite débutante et sur des schémas thérapeutiques visant à maximaliser les taux de rémission. Les informations obtenues à partir de l'analyse du tissu synovial des patients souffrant d'arthrite sont susceptibles d'apporter une aide considérable au diagnostic en distinguant différents pathotypes selon les infiltrats cellulaires et, dans un futur peut-être proche, à la prise de décisions thérapeutiques en se basant sur l'analyse de l'expression des gènes inflammatoires et des signatures moléculaires. On pourrait en effet identifier des marqueurs de diagnostic précoce, de pronostic et de réponse thérapeutique. Nous avons d'ailleurs participé à une étude évaluant le bénéfice du Tocilizumab versus Rituximab chez des patients présentant une PR sévère et réfractaire. Cette étude a pu démontrer une majoration de la réponse selon un choix orienté par les marqueurs synoviaux (13). De plus, des études ayant réalisé du RNAseq en masse ont permis de montrer une corrélation entre certaines signatures transcriptomiques et la réponse au traitement (14,15).

Par ailleurs, les études cliniques ont démontré que l'utilisation précoce des bDMARDs chez des patients présentant une PR débutante sévère apporte un bénéfice surtout marqué sur la prévention des destructions articulaires

(11). Le traitement futur de la PR pourrait utiliser un bDMARD dès le diagnostic selon l'indication de biomarqueurs synoviaux et relayer le traitement par une phase de maintenance sous MTX. Cette approche ciblée et intensive dans la phase très précoce de la maladie permettrait d'induire un « reset » immunitaire. Nous nous orientons peut-être à l'avenir vers une médecine personnalisée où chaque patient aurait un schéma thérapeutique adapté aux caractéristiques et au pronostic de sa polyarthrite.

## RÉFÉRENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038.
2. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):237-255.
3. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372.
4. Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019 Oct 22;3:42.
5. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Oct;9(10):249-262.
6. Legrand J, Kirchgesner T, Sokolova T, Vande Berg B, Durez P. Early clinical response and long-term radiographic progression in recent-onset rheumatoid arthritis: Clinical remission within six months remains the treatment target. *Joint Bone Spine*. 2019 Oct; 86(5):594-599.
7. Bortoluzzi A, Furini F, Generali E, Silvagni E, Luciano N, Scirè CA. One year in review 2018: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun;36(3):347-361.
8. Nam JL. Rheumatoid arthritis management of early disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):267-74.
9. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
10. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348.
11. Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, Benaglio F, Monti S, Todoerti M, *et al*. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1 ;57 :7.
12. Humby F, Durez P, Buch MH, *et al*. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10271):305-317.
13. De Groof, Aurélie *et al*. "Higher expression of TNF $\alpha$ -induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy." *Arthritis research & therapy*. 2016 ; vol. 18 19.
14. Humby, Frances *et al*. "Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients." *Annals of the rheumatic diseases*. 2019 ; vol. 78, 6 : 761-772.

## CONCLUSION

La connaissance plus précise de la physiopathologie, une meilleure évaluation clinique et l'avènement de nouveaux traitements ont permis de changer l'évolution de l'arthrite chronique. Des stratégies thérapeutiques ont ensuite pu être établies avec comme objectif principal la rémission ou du moins une activité faible de la maladie. Un diagnostic et une prise en charge précoces sont donc essentiels pour prévenir les conséquences potentielles de cette maladie.

## CORRESPONDANCE

Pr Patrick Durez  
Pôle de Pathologies Rhumatismales et Systémiques  
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain  
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain  
Service de Rhumatologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
patrick.durez@uclouvain.be

# La rhumatologie de demain

Frédéric A. Houssiau

## Rheumatology in the future

On the occasion of the ECU-UCL educational day on May 25, 2024, the author sought to predict the evolution of rheumatology by highlighting the decline in current rheumatic semiology, emergence of new diseases (particularly of environmental origin), contributions of network medicine, as well as the emergence of cell therapy.

### KEY WORDS

**Rheumatology, future**

**À l'occasion de la journée d'enseignement continu organisée par l'ECU-UCL le 25 mai 2024, l'auteur tente de prédire l'évolution de la rhumatologie en insistant sur la disparition de la sémiologie rhumatismale actuelle, l'émergence de nouvelles maladies (notamment d'origine environnementale), les contributions de la médecine des systèmes (*network medicine*) et l'avènement de thérapies cellulaires.**

### What is already known about this topic?

Insofar as the author challenged himself to make predictions, he could only do so by basing them on perceived premises.

### Que savons-nous à ce propos ?

Dans la mesure où l'auteur s'autorise à émettre des prédictions, il ne peut que se baser sur les balbutiements qu'il perçoit.

### What does this article bring up for us?

The author imagined what future advances in rheumatic diseases would look like, based on his own expertise in systemic rheumatic disorders.

### Que nous apporte cet article ?

L'auteur imagine ce que pourrait être les progrès futurs dans certaines maladies rhumatismales, en se basant essentiellement sur celles qu'il maîtrise, à savoir les rhumatismes systémiques.

« *If what I say now seems to you to be very reasonable, then I will have failed completely. Only if what I tell you appears absolutely unbelievable have we any chance of visualizing the future as it really will happen* »

Arthur C. Clarke (1917-2008)

À l'entame d'une nouvelle carrière, *in casu* mon éméritat pendant lequel j'espère toujours pratiquer la rhumatologie, je m'autorise à prévoir l'avenir de ma spécialité. Je prédis *i*) : que la sémiologie actuelle des maladies rhumatismales va disparaître ; *ii*) : que de nouvelles maladies vont émerger ; *iii*) : que la médecine des systèmes (*network medicine*) permettra d'emblée un choix intelligent de traitements ciblés ; et *iv*) : que la thérapie cellulaire s'appliquera à la rhumatologie. Certes, mes prédictions ne sont pas originales car elles concernent la majorité des spécialités médicales mais je ne peux illustrer que celles qui concernent la médecine que je pratique depuis plus de 40 ans, en particulier dans le domaine des rhumatismes systémiques, que je prendrai fréquemment comme exemple.

## LA SÉMIOLOGIE DES MALADIES RHUMATISMALES

Depuis quelques années, je n'enseigne plus aux étudiants du master en médecine les déformations induites par les maladies rhumatismales. Fini de décrire les cols de cygne, les déformations en boutonnière, la subluxation atloïdo-axoïdienne ou la touche de piano de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Terminé de décrire la colonne bambou de la spondylarthrite ankylosante. Fini de rechercher l'amylose AA chez les patients souffrant de maladie rhumatismale chronique par une biopsie de la graisse abdominale, voire du rectum, comme on me l'a enseigné. Fini de décrire le tibia en lame de sabre ou le fémur en crosse de la maladie de Paget. Les étudiants actuellement sur les bancs de nos facultés, en tous cas dans nos pays où les soins sont optimaux, ne verront plus ces complications. Elles hantent encore malheureusement nos salles d'attente, car nos patients chroniques accompagnent fidèlement nos longues carrières, mais elles disparaîtront complètement.

De même, si la sémiologie rhumatismale s'est enrichie depuis presque 80 ans par le dommage chronique iatrogène induit par les glucocorticoïdes (GC), je prédis que les traitements ciblés permettront de réduire la corticothérapie au minimum (par exemple uniquement sous la forme d'une *bridge therapy*), voire de l'éviter totalement. Disparaîtront donc les ostéonécroses aseptiques, les tassements vertébraux, la sarcopénie et les ruptures tendineuses, pour n'évoquer que les complications musculo-squelettiques des GC.

L'enseignement devra donc privilégier le diagnostic précoce des maladies rhumatismales, certes en partant

des symptômes cliniques, mais surtout en recourant aux biomarqueurs et à l'imagerie. Demain, nous poserons le diagnostic de PR chez des individus souffrant de vagues arthralgies de rythme inflammatoire, dont nous connaissons (dès la naissance !) le score de risque polygénique pour cette affection (et pour bien d'autres...). Le diagnostic sera aisément confirmé par la présence de tel ou tel autre auto-anticorps, bien au-delà des actuels anti-peptides cycliques citrullinés.

## DAVANTAGE DE MALADIES INFLAMMATOIRES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Demain, nous séquencerons systématiquement l'exome (voire le génome) de nos patients souffrant de maladies « bizarres » caractérisées, par exemple, par des fièvres intermittentes, des éruptions fugaces, des arthrites évanescences ou encore un syndrome inflammatoire biologique chronique, connues jadis sous le vocable générique de maladie de Still de l'adulte. Pour quelques dizaines d'euros, moyennant des ressources bio-informatiques adéquates (elles feront la différence !), nous disposerons d'un diagnostic moléculaire, permettant d'identifier de nouvelles maladies qui concernent la sphère rhumatismale au sens large. Depuis l'identification du gène *MFEV* responsable de la fièvre familiale méditerranéenne, la liste des maladies auto-inflammatoires monogéniques s'allongent chaque mois (1) et je fais le pari que beaucoup de nos syndromes inexpliqués seront solutionnés par l'étude du génome. Qui aurait cru que certaines formes de polyartérite noueuse de l'enfant étaient en réalité secondaires à un déficit en ADA-2 (2), une enzyme qui catalyse la déamination de l'adénosine en inosine, provoquant, *via* l'accumulation de l'adénosine, une activation inappropriée du système immunitaire inné notamment *via* les neutrophiles ?

La puissance de la génétique dans les maladies rares vient d'être démontrée dans un domaine très différent, celui des désordres sévères du développement de l'enfant (neurologiques, squelettiques, comportementaux, etc.). Dans l'étude britannique et irlandaise *Deciphering developmental disorders* (3), 41% des 13.440 cas étudiés trouvèrent une explication, en utilisant des techniques génétiques extensives combinées à l'analyse du phénotype clinique, alors que les tentatives diagnostiques antérieures étaient restées infructueuses.

Demain, nous identifierons de plus en plus de mutations somatiques responsables de syndromes inexpliqués. Ces mutations, à l'inverse des mutations germinales présentes dès la conception (donc exprimées dans toutes les cellules), apparaissent pendant le développement embryonnaire et la vie post-natale, y compris à l'âge adulte. Elles se produisent dans une cellule somatique et se transmettent de manière clonale dans les cellules filles. Le syndrome

VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) en est une illustration remarquable (4). Les patients (des hommes) présentent une chondrite, de l'arthrite, des fièvres, une pneumopathie interstitielle ou encore de la vasculite. La mutation, présente uniquement dans les cellules myéloïdes, concerne le gène *UBA1* (présent sur le chromosome X) qui code pour une enzyme (E1) qui initie le cycle d'ubiquitination des protéines. Typiquement, dans le VEXAS, la méthionine en position 41 est mutée. La perte de cette méthionine 41 fait démarrer la transcription sur la méthionine suivante en position 67, menant à la synthèse d'une enzyme inactive qui s'accumule dans le cytoplasme, entraînant un stress cellulaire pro-apoptique, libérant des cytokines pro-inflammatoires, responsable du syndrome systémique. A posteriori, les praticiens les plus âgés d'entre nous ont observé des chondrites expliquées chez des hommes par ailleurs gravement malades qui décéderont de leur maladie, sans diagnostic... Je fais le pari que de plus en plus de mutations somatiques expliqueront des syndromes hémato-rhumatologiques ainsi que des syndromes systémiques auto-immuns, comme les myopathies inflammatoires idiopathiques ou même la néphrite lupique. Dans ces cas, des mutations somatiques pourraient expliquer la localisation de la pathologie dans un organe déterminé.

## DAVANTAGE DE MALADIES RHUMATISMALES IATROGÈNES

Demain, nous observerons de plus en plus de maladies auto-immunitaires et rhumatismales inflammatoires iatrogènes (*immune-related Adverse Events* ; irAEs) en raison de l'utilisation virtuellement universelle des inhibiteurs de *checkpoints* dans le traitement du cancer (5). Le mécanisme est bien connu : l'inhibition de PD-1, de PDL-1 ou de CTLA-4 par des anticorps monoclonaux, au-delà de l'effet favorable lié à la restauration des réponses T cytotoxiques anti-tumorales, peut déclencher des manifestations auto-immunes aussi variées que des colites, des thyroïdites, des hépatites, des hypophysites, des uvéites, des pancréatites ou encore des myocardites. Les irAEs rhumatismaux seront fréquents : monoarthrite, polyarthrite, pseudopolyarthrite rhizomélisque, myosite (parfois gravissime compliquée de cardiomyopathie).

## DAVANTAGE DE MALADIES RHUMATISMALES INDUITES PAR L'ENVIRONNEMENT

La rhumatologie de demain devra s'intéresser bien davantage à la toxicologique environnementale. Nous savons depuis Anthony Caplan que les mineurs silicotiques atteints de PR peuvent présenter des lésions nodulaires pulmonaires. Le rhumatologue belge Emile Colinet travail-

lant à l'Hôpital Saint-Pierre à Bruxelles, avait décrit quelques années auparavant un syndrome similaire chez deux travailleuses des *Savonneries Lever Frères* de Forest. Le *Vim*<sup>®</sup> (célèbre poudre à récurer) qu'elles mettaient en boîte contenait de grandes quantités de... silice (6)! Le rôle de cette dernière dans la sclérose systémique est désormais bien accepté. Nous avons par ailleurs démontré que les métiers de la construction sont hyper-représentés chez les hommes souffrant de sclérose systémique. Nous savons aujourd'hui que la PR démarre par une phase muqueuse (buccale et pulmonaire) et que le tabagisme est le seul facteur étiologique incriminé dans des études épidémiologiques, probablement *via* un effet sur la citrullination des protéines. Nous savons aussi que la pollution atmosphérique augmente le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'asthme, de bronchopneumopathie chronique obstructive mais nous sous-évaluons encore largement les effets de l'exposition chronique aux particules fines (PM2.5, soit d'un diamètre <2,5 micromètres) sur le système immunitaire et le développement de maladies autoimmunes. Un nombre anormalement élevé de maladies systémiques autoimmunes a été observé chez les victimes survivantes des attentats du 11 septembre 2001, peut-être en rapport avec l'inhalation du nuage de poussières suite à l'effondrement du WTC (7). Une étude italienne récente (8), portant sur 81.363 patients démontre qu'une exposition aux PM2.5  $\geq 20$  mg/m<sup>3</sup> était associée à une augmentation de risque de maladie auto-immune (PR, connectivites et MICI), de 13%. Ce chiffre est interpellant quand on sait que cette limite est dépassée dans beaucoup de régions industrielles d'Europe et du monde. Une explication potentielle pourrait résider dans le fait que les PM aéro-dispersées pourraient réduire les UVB de longueur d'onde entre 290 et 315 nm, précisément ceux qui permettent la conversion du 7-déhydrocholestérol en cholécalférol (vitamine D3) (9). Or, il a été prouvé, dans un essai clinique contrôlé réalisé aux USA que la prise vitamine D3 (avec ou sans acides gras omega 3) réduisait la survenue de maladies auto-immunes (10).

Le programme de recherche européen HORIZON 2020 finance l'étude *EXIMIOUS* (11), à laquelle nous participons, qui étudie les interactions entre l'exposome (l'ensemble des expositions environnementales et occupationnelles depuis la conception), l'immunome (le comportement du système immunitaire) et certaines maladies autoimmunes, comme le lupus érythémateux disséminé, la sclérose systémique ou la polyarthrite rhumatoïde.

Je ne peux pas imaginer que la crise climatique que nous connaissons n'ait pas de répercussions sur les manifestations des maladies rhumatismales, voire leur émergence (12, 13). Qu'il suffise de songer aux effets néfastes des rayons UVB sur la photosensibilité des patients souffrant de lupus érythémateux disséminé. Les feux de forêts libéreront massivement des PM2.5. Une étude spatiotempo-



relle récente réalisée chez des patients lupiques vivants dans la région de Baltimore a observé davantage de poussées articulaires et cutanées de la maladie dans les zones les plus exposées aux PM2.5 (14).

On ne peut quitter ce paragraphe sans évoquer l'influence probable sur les pathologies rhumatismales des microplastiques (MP), retrouvés dans les océans, l'atmosphère, la chaîne alimentaire et déjà dans une quinzaine de tissus humains différents, dont les poumons, la peau, le foie et le placenta. Plus récemment, des MP (9 polymères différents) ont été retrouvés dans les synoviales de patients arthrosiques bénéficiant d'une arthroplastie de hanche ou de genou (15). Je ne peux pas imaginer que ces matières dites « inertes » n'aient pas un effet, à tout le moins marginal, sur l'évolution des pathologies rhumatismales, comme tend d'ailleurs à le démontrer des études d'expression génique démontrant une corrélation entre l'importance des dépôts de MP et la présence d'un stress oxydatif.

## LA MÉDECINE DES SYSTÈMES (*NETWORK MEDICINE*) APPLIQUÉE À LA RHUMATOLOGIE

La médecine des systèmes vise à développer des stratégies de prise en charge globale combinant, grâce à la bioinformatique et à l'intelligence artificielle (IA), des données cliniques et multi-omiques. Aujourd'hui, nous prenons nos décisions thérapeutiques sur base de signes et de symptômes cliniques que nous observons, de tests biologiques (*lato sensu*), d'images (*lato sensu*) et de résultats d'études cliniques randomisées. Nous savons pertinemment que tous les patients ne vont pas répondre au traitement prescrit, pourtant démontré efficace au niveau d'une population globale, en raison de multiples susceptibilités individuelles et de caractéristiques particulières de la pathologie chez un patient donné. Un tiers des patients souffrant de PR ne répondent pas aux anti-TNF, cependant très efficaces chez la majorité d'entre eux. Nous exposons donc les patients à des risques inutiles et nous perdons du temps, sans compter les coûts inhérents à des traitements peu efficaces. En réalité, nos algorithmes thérapeutiques sont beaucoup trop simples et rigides pour appréhender toutes les caractéristiques individuelles. C'est ici qu'intervient l'approche multi-omique. Il s'agit de collecter un maximum d'informations en provenance du patient et/ou de son tissu malade, en l'occurrence son génome (la génomique), son épigénome (l'épigénomique), son expression génique (la transcriptomique), son expression protéique (la protéomique), son exposition environnementale (l'exposomique) ou encore son métabolisme (la métabolomique). Grâce à l'IA, plus particulièrement à l'apprentissage automatique (en Anglais *machine learning*), toutes ces données, y compris – demain – celles des senseurs que nous porterons en permanence (*sic!*) seront intégrées. L'apprentissage automatique consiste à

laisser des algorithmes découvrir des « patterns », c'est-à-dire des motifs récurrents. Le but ultime est de permettre l'avènement d'une médecine personnalisée.

Je prédis que les applications en rhumatologie seront rapides, à l'instar d'un effort récent dans la PR, destiné à prédire la réponse au rituximab (anti-CD20) ou au tocilizumab (anti-IL6 récepteur) en se basant sur l'histologie synoviale. L'absence de lymphocytes B dans le tissu synovial prédit une moindre réponse au rituximab par rapport au tocilizumab (16). De manière plus intéressante, des algorithmes ont été générés sur la base des gènes exprimés. En étudiant l'expression d'une cinquantaine de gènes, il est possible de prédire la réponse au rituximab, au tocilizumab ou à aucune de ces deux molécules avec une précision satisfaisante, alors qu'aucun des paramètres cliniques ou histologiques standards n'y parvient (17).

L'IA révolutionnera la radiologie musculo-squelettique dont les résultats s'intégreront aux données cliniques et multi-omiques. Elle s'appliquera non seulement à l'interprétation des images mais aussi, en amont, à leur acquisition. Aujourd'hui, la majorité des algorithmes permettent d'effectuer des tâches « simples », comme la détection des fractures ou encore l'évaluation de l'âge osseux sur des radiographies conventionnelles. Demain, l'IA aidera la radiologue à trier les images normales et anormales ; elle pourra détecter des anomalies que l'œil humain ne peut pas déceler ; elle pourra probablement prédire l'évolution des pathologies (algorithmes prédictifs). Elle ne remplacera pas les radiologues musculo-squelettiques mais elle améliorera leur performance (18).

## VERS DES TRAITEMENTS CELLULAIRES DANS LES MALADIES RHUMATISMALES AUTOIMMUNES

Demain, à l'instar du traitement des hémopathies malignes réfractaires, nous utiliserons probablement des lymphocytes T autologues (donc prélevés chez le patient lui-même) pour éliminer leurs lymphocytes B auto-immuns (porteurs de l'antigène de surface CD19), en utilisant la technologie des CAR (*chimeric antigen receptor*) T cells. Les lymphocytes T prélevés chez le patient sont génétiquement modifiés au laboratoire, *via* un vecteur lentiviral, de sorte qu'ils expriment à leur surface un récepteur (chimérique) contenant une partie extracellulaire (en général une protéine de fusion contenant la région variable d'une chaîne lourde et légère d'un anticorps monoclonal anti-CD19) et une partie intracellulaire qui sert à transmettre le signal. Les CAR T cells réinjectés chez le patient reconnaissent leurs lymphocytes B CD19<sup>+</sup> et les détruisent. Des résultats cliniques très étonnants viennent d'être observés chez des patients lupiques réfractaires rentrés en rémission clinique et biologique complète après 3 mois de traitement, malgré l'arrêt de toutes les autres

médications ! Ces résultats préliminaires (19, 20) doivent être confirmés et il ne faut pas minimiser ni les difficultés techniques importantes, ni le coût, ni la toxicité immédiate potentielle (syndrome de relargage de cytokines, toxicité neurologique), ni les effets secondaires éventuels au long cours, dont le risque de transformation lymphomateuse des CAR T cells qui ont – ne l'oublions pas ! – subi une manipulation génétique due à la transfection lentivirale.

## RÉFÉRENCES

1. Merlo Pich LM, Ziogas A and Netea MG. Genetic and epigenetic dysregulation of innate immune mechanisms in autoinflammatory diseases. *FEBS J.* 2024; doi: 10.1111/febs.17116. Online ahead of print.
2. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Zlotogorski A *et al.* *New Engl J Med.* 2014; 370: 921-31.
3. Wright CF, Campbell P, Eberhardt RY, Aitken S, Perrett D, Brent S *et al.* Genomic diagnosis of rare pediatric disease in the United Kingdom and Ireland. *New Engl J Med.* 2023; 388: 1559-71.
4. Wautier S, Houssiau H and Straetmans N. VEXAS: une nouvelle entité au carrefour de la rhumatologie et de l'hématologie. *Louvain Med.* 2022 ; 141 : 207-11.
5. Dang QM, Watanabe R, Shiomi M, Fukumoto K, Nobashi TW, Okano T *et al.* Rheumatic immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitor – A 2023 update. *Intern J Mol Sci.* 2023; 24, 5643.
6. Ronsmans S and Blanc PD. Colinet-Caplan syndrome: history of an outbreak of autoimmune disease in scouring powder workers. *Ann Intern Med.* 2023; 176: 260-5.
7. Miller-Archie SA, Izmirly PM, Berman JR, Brite J, Walker DJ, Dasilva RC *et al.* Systemic autoimmune disease among adults exposed to the September 11, 2001 terrorist attack. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 849-59.
8. Adami G, Pontalti M, Cattani G, Rossini M, Viapiana O, Orsolini G *et al.* Association between long-term exposure to air pollution and immune-mediated diseases: a population-based cohort study. *RMD Open.* 2022; 8: e002055.
9. Adami G. The effect of air pollution on rheumatic diseases: a review. *Touch REVIEWS in RMD.* 2023; 2: 37-41.
10. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V *et al.* Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022; 376: e066452.
11. Ronsmans S, Hougaard KS, Nawrot TS, Plusquin M, Huaux F, Cruz MJ *et al.* The EXIMIOUS project – mapping exposure-induced immune effects: connecting the exposome and the immunome. *Environ Epidemiol.* 2022; 6: e193.
12. Bush T. Potential adverse health consequences of climate change related to rheumatic diseases. *J Climate Change Health.* 2021; 100029.
13. Dellaripa PF, Bush T, Miller FW and Feldman CH. The climate emergency and the health of our patients: the role of the rheumatologist. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75: 1-3.
14. Stojan G, Kvit A, Currier FC and Petri M. A spatiotemporal analysis of organ-specific lupus flares in relation to atmospheric variables and fine particulate matter pollution. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 1143-42.
15. Li Z, Zheng Y, Maimaiti Z, Fu J, Yang F, Li Z-Y *et al.* Identification and analysis of microplastics in human lower limb joint. *J Hazardous Materials.* 2024; 132640.
16. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvi H, Rivellese F *et al.* Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicenter, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet.* 2021; 397: 305-17.
17. Rivellese F, Surace AE, Goldmann K, Sciacca E, Cubuk C, Giorli G *et al.* Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nature Med.* 2022; 28: 1256-68.
18. Guerhazi A, Omoumi P, Tordjman M, Fritz J, Kijowski R, Regnard N-E *et al.* How AI may transform musculoskeletal imaging. *Radiology.* 2024; 310: e230764.
19. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M *et al.* Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Med.* 2022; 28: 2124-32.
20. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S *et al.* CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – a case series with follow-up. *N Engl J Med.* 2024; 390: 687-700.

## CONCLUSION

« *When a distinguished but elderly scientist states that something is possible, he is almost certainly right. When he states that something is impossible, he is very probably wrong* »

Arthur C. Clarke (1917-2008)

## CORRESPONDANCE

Pr Frédéric A. Houssiau  
Pôle de Pathologies Rhumatismales et Systémiques  
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain  
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain  
Service de Rhumatologie Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
frederic.houssiau@uclouvain.be

# La clinique des arthralgies et son diagnostic différentiel

Stéphanie Dierckx

## Clinical methods for arthralgia and its differential diagnosis

On the occasion of the ECU-UCL educational day on May 25, 2024, the author sought to highlight clinical or paraclinical characteristics that likely guide differential diagnosis, and to briefly discuss common and critical rheumatic disorders.

### KEY WORDS

Rheumatology, Arthralgia

**À l'occasion de la journée d'enseignement continu organisée par l'ECU-UCL le 25 mai 2024, l'auteur tente de dégager quelques éléments cliniques ou paracliniques à rechercher pour orienter le diagnostic différentiel des arthralgies et détailler brièvement les types de rhumatisme les plus fréquemment rencontrés ou à ne pas méconnaître.**

### What is already known about this topic?

The course and management of arthralgia vary according to the underlying rheumatism. Clinicians are therefore constantly challenged to distinguish them.

### Que savons-nous à ce propos ?

Nous savons que l'évolution et la prise en charge des arthralgies sera très différente en fonction du rhumatisme sous-jacent. Faire la distinction entre ceux-ci est donc une préoccupation constante du clinicien.

### What does this article bring up for us?

Classification criteria for inflammatory rheumatic diseases have been modified in recent years. Summarizing certain aspects can help clinicians in their diagnostic approach.

### Que nous apporte cet article ?

Les critères de classification des rhumatismes inflammatoires ont évolué ces dernières années, citer certains aspects de ceux-ci peut aider le praticien dans sa démarche diagnostique.

Le terme « arthralgie » fait bien entendu référence au symptôme correspondant à une douleur articulaire. Les causes sont très nombreuses. Dans cet article, nous tenterons d'en détailler certaines parmi les plus fréquentes ou à ne pas manquer, sans que la liste ne soit exhaustive.

Une première distinction à réaliser est la réelle arthralgie de l'origine abarticulaire. Les rhumatismes abarticulaires sont liés à une atteinte du tendon, des gaines tendineuses ou bourses séreuses. Nous rencontrons fréquemment en consultation des patients qui consultent pour des « douleurs articulaires » qui sont en réalité de nature tendineuse. Une anamnèse précise et l'examen clinique suffisent le plus souvent à faire la part des choses.

Si l'on se focalise sur les arthralgies à proprement parler, plusieurs premières questions aideront le clinicien dans sa démarche diagnostique :

- ▶ S'agit-il d'une arthralgie isolée ou de polyarthralgies ?
- ▶ Suivent-elles un rythme mécanique ou inflammatoire ?
- ▶ Sont-elles associées à de l'arthrite ?
- ▶ Quel site articulaire est atteint ?
- ▶ Existe-t-il des symptômes systémiques associés ?

Un point important est la distinction entre les rhumatismes mécaniques dégénératifs et les rhumatismes inflammatoires qui peuvent affecter les articulations périphériques et la colonne.

## L'ARTHROSE

Comme le rappelle F Eymard (1), l'arthrose est la pathologie la plus fréquente du système locomoteur, fréquence qui augmente avec l'âge (plus de 25% de la population après 45 ans). Les sites les plus fréquemment touchés sont le rachis, les genoux, les hanches, les articulations interphalangiennes proximales et distales des mains, les articulations trapézométacarpiennes et les premières articulations métatarsophalangiennes. Le site articulaire atteint peut avoir son importance pour le diagnostic différentiel. En effet, en ce qui concerne les mains, l'atteinte des articulations interphalangiennes distales est le plus souvent liée à une origine arthrosique (bien qu'elles puissent être concernées dans le rhumatisme psoriasique également) alors que l'atteinte des articulations métacarpophalangiennes est plus caractéristique des polyarthrites. Le rythme des douleurs présentées par le patient souffrant d'arthrose est classiquement mécanique. Pour autant, une réaction inflammatoire locale telle que celle que l'on peut observer en cas d'hydarthrose du genou est fréquente. Une polysynovite aux articulations interphalangiennes proximales peut également être observée et parfois rendre plus complexe le diagnostic différentiel avec une

polyarthrite. En ce sens, le terme anglais « osteoarthritis » représente bien ce concept. Le tableau clinique peut donc être représenté par des douleurs articulaires à la palpation et/ou à la mobilisation, un gonflement, des déformations articulaires, une limitation des amplitudes articulaires et des troubles de la marche. Il n'y a pas de marqueur biologique spécifique. La confrontation des critères cliniques avec les aspects radiologiques est importante pour étayer le diagnostic (1). On retrouve de manière typique un pincement articulaire localisé et des ostéophytes avec parfois une sclérose de l'os sous-chondral. Le caractère pauci-cellulaire du liquide articulaire prélevé est également caractéristique. L'arthrose peut être sévère et responsable d'impotence fonctionnelle majeure avec parfois un recours nécessaire à une prise en charge chirurgicale.

## PATHOLOGIES MICROCRISTALLINES

Dans cette catégorie, nous distinguons la goutte, la chondrocalcinose et le rhumatisme à hydroxyapatite. Mentionnons également les arthrites microcristallines pouvant survenir suite à une injection intra-articulaire de corticoïdes.

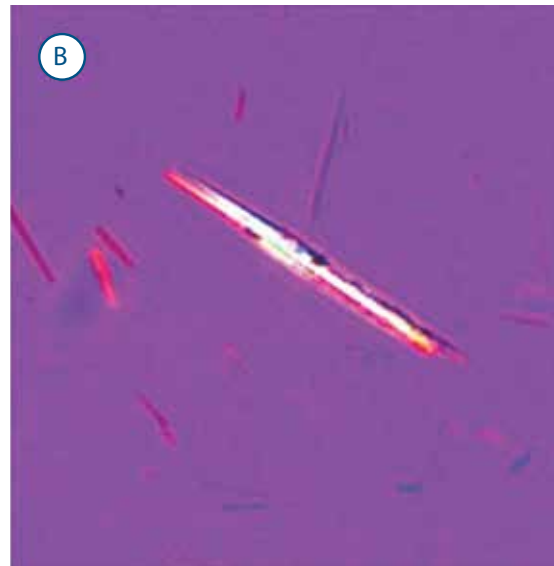
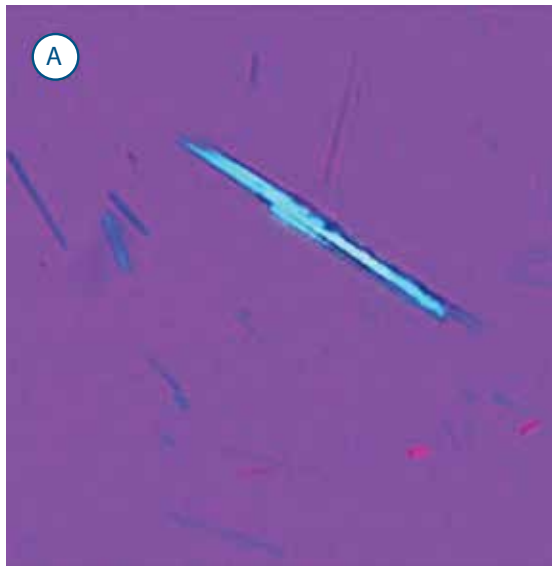
- ▶ La goutte est une pathologie fréquente causée par le dépôt d'urate monosodique articulaire ou extra-articulaire (2). Il s'agit d'un désordre du métabolisme des purines ayant pour conséquence une hyperuricémie. La crise de goutte peut survenir au sein d'une articulation mais également au niveau des bourses séreuses, tendons ou enthèses. L'atteinte est le plus souvent monoarticulaire mais peut être oligo- ou polyarticulaire. La douleur est aiguë, souvent rapidement maximale. La présentation clinique la plus caractéristique est la podagre, c'est-à-dire l'atteinte inflammatoire de la première articulation métatarsophalangienne. Nous avons tous en tête ce tableau typiquement inflammatoire avec un début volontiers nocturne et l'impossibilité de supporter le contact avec le drap. Des signes inflammatoires locaux sont classiquement retrouvés avec érythème, chaleur et gonflement. L'impotence fonctionnelle peut être nette avec parfois impossibilité de marcher. Le genou, la cheville et le pied sont préférentiellement touchés mais d'autres sites sont également possibles. L'atteinte du membre supérieur est plus fréquemment rencontrée en cas de maladie connue de longue date et mal contrôlée. Un contexte fébrile est parfois présent. L'hyperuricémie doit être recherchée, idéalement en dehors de la crise de goutte. L'anamnèse des antécédents familiaux est également recommandée. Quand cela est possible, la mise en évidence à l'examen microscopique de cristaux intracellulaires d'urate monosodique dans le liquide articulaire est le meilleur outil diagnostique. Les tophi sont à rechercher cliniquement. Ils correspondent à des

dépôts tissulaires d'urate. Ils peuvent notamment être retrouvés en position juxta-articulaire, au niveau du pavillon de l'oreille, des bourses séreuses et des tendons. Les lithiases rénales peuvent être une complication de l'hyperuricémie chronique.

- La chondrocalcinose est liée au dépôt de cristaux de pyrophosphate de calcium au niveau des cartilages

hyalins et du fibrocartilage. Ceux-ci peuvent être visualisés sur des radiographies standards ou mis en évidence au sein du liquide articulaire en microscopie. La présentation clinique est habituellement celle d'une monoarthrite. Les sites les plus fréquemment observés sont le poignet, le genou et la symphyse pubienne. Elle est plus fréquente chez la femme au-delà de 50 ans.

FIGURE 1. CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE BIRÉFRINGENTS EN LUMIÈRE POLARISÉE



## LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

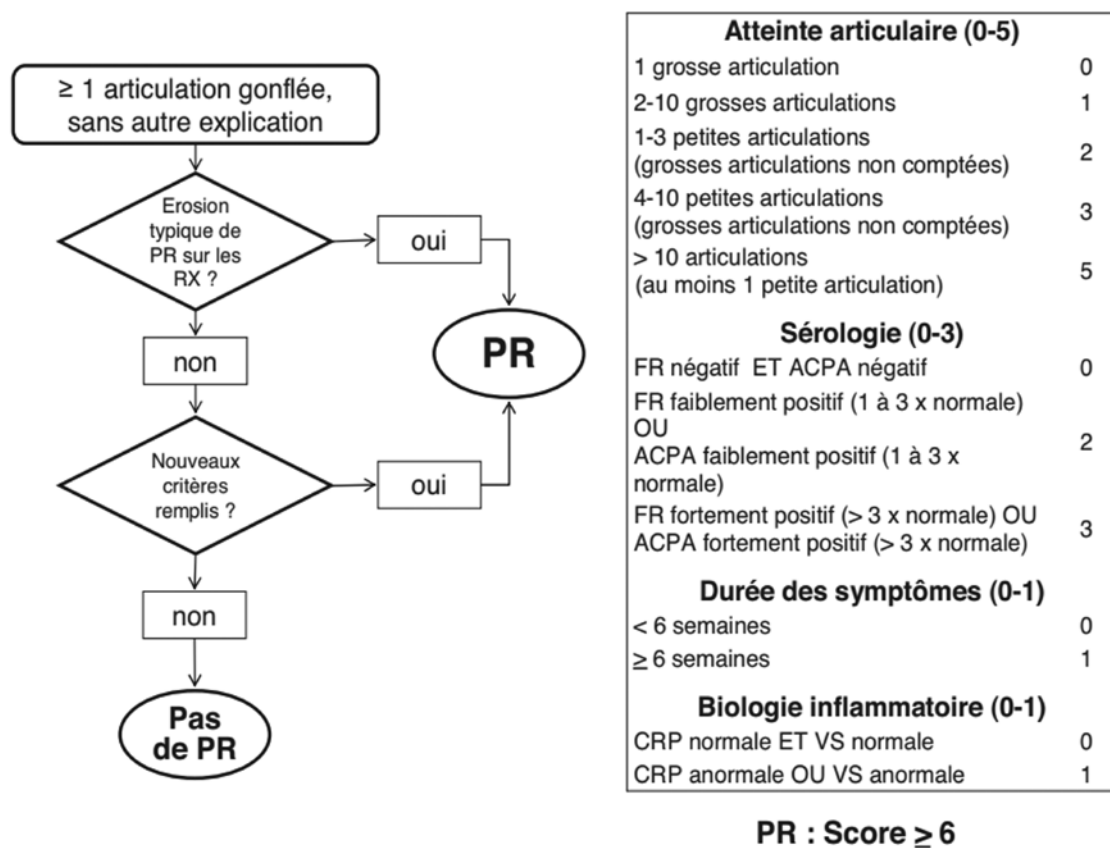
Il s'agit du rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent avec une prévalence de 0.5 à 1% et une prédominance féminine (3). Elle peut débuter à tout âge avec un pic dans la trentaine et quarantaine. Les mécanismes physiopathologiques sont bien distincts de l'arthrose avec une atteinte intrinsèque de la membrane synoviale. Comme le rappellent Gravalles *et al* (3), le processus pathologique débute des années avant l'atteinte clinique. Les mécanismes physiopathologiques associent facteurs génétiques et environnementaux. La présentation clinique consiste en douleurs de rythme inflammatoire plus marquées en matinée et la nuit avec une raideur matinale prolongée et des gonflements symétriques et polyarticulaires atteignant préférentiellement les petites articulations telles que les mains et plus précisément les articulations métacarpophalangiennes (à la différence de l'arthrose) et interphalangiennes proximales, les poignets et les articulations métatarsophalangiennes. D'autres sites peuvent être observés également. L'atteinte symétrique est caractéristique. Des ténosynovites sont fréquemment

associées. Un recul de minimum 6 semaines est idéalement requis afin de ne pas méconnaître une autre origine, notamment infectieuse. Des manifestations extra-articulaires sont possibles telles que des nodules sous-cutanés (nodules rhumatoïdes), une atteinte oculaire, pulmonaire, cardiaque ou hématologique. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune. Les deux anticorps recherchés lors de bilans sanguins sont le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides citrullinés. L'atteinte radiologique est caractéristique avec des érosions marginales et une chondrolyse symétrique. L'échographie peut être utile pour la détection des synovites, ténosynovites et érosions et le signal doppler peut donner des indications quant à une atteinte active. L'imagerie par résonance magnétique est parfois utilisée également. Selon leurs caractéristiques, les polyarthrites sont classifiées en immunopositive érosive, immunonégative érosive, immunopositive non érosive, immunonégative non érosive. Le diagnostic précoce est essentiel pour éviter des dommages articulaires irréversibles responsables d'impotence fonctionnelle. L'EULAR (*European League Against Rheumatism*) a retenu certaines caractéristiques des arthralgies comme

étant à risque d'évoluer vers une polyarthrite rhumatoïde (4). A l'anamnèse, il s'agit de symptômes articulaires d'apparition récente (< 1 an), de douleurs localisées aux articulations métacarpophalangiennes, d'une raideur matinale d'au moins 60 minutes, d'une symptomatologie plus prononcée en matinée et un antécédent familial de parent au premier degré atteint de polyarthrite rhumatoïde. A l'examen clinique, ils mentionnent des difficultés à serrer le poing et des douleurs éveillées à la palpation des articulations métacarpophalangiennes. Les critères de classification 2010 de l'American College of Rheumatology/European

League Against Rheumatism sont également utilisés en pratique courante (5), Figure 2 (6). Ils intègrent des éléments cliniques avec le nombre d'articulations gonflées, la distinction entre une atteinte des grosses ou petites articulations et un recul d'au moins 6 semaines depuis l'apparition des premiers symptômes ainsi que des éléments biologiques avec la sérologie (la présence du facteur rhumatoïde et/ou des anticorps anti-peptides citrullinés et leur titre) et la présence d'un syndrome inflammatoire. La présence d'érosions typiques sur le plan radiologique est également prise en compte.

FIGURE 2. LES CRITÈRES DE CLASSIFICATION 2010 DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM



## LES SPONDYLOARTHROPATHIES

Selon l'Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS), la spondyloarthrite est catégorisée en 2 groupes en fonction de l'atteinte clinique prédominante : la spondyloarthrite axiale (axSPA) si l'atteinte clinique prédomine au niveau des articulations sacro-iliaques et de la colonne vertébrale et la spondyloarthrite périphérique (pSPA) si l'atteinte clinique prédomine au niveau des membres (7,8). Bien qu'il existe des chevauchements entre ces 2 catégories, cette distinction a son importance pour la prise en charge thérapeutique.

Au sein des spondyloarthrites axiales, nous distinguons celles avec ou sans atteinte radiologique (r-axSPA vs nr-axSPA). Ceci fait référence aux critères de New York modifiés (9) qui requièrent la présence d'une sacro-iliite de grade au minimum 2 bilatéralement ou 3-4 unilatéralement sur des radiographies standards. Les efforts réalisés ces dernières années pour améliorer le diagnostic et la prise en charge précoces ont mené à la reconnaissance d'une entité clinique similaire à la r-axSPA avec l'absence de dommages structurels déjà visibles sur des radiogra-

phies du bassin alors qu'une atteinte inflammatoire est bien identifiée en IRM (7). La spondyloarthrite axiale débute en général durant la troisième décennie avec une prédominance masculine (ratio 2/1) pour la r-axSPA et une répartition égale hommes-femmes pour la nr-axSPA. La prévalence de l'axSPA (dont les données sont surtout basées sur la r-axSPA) varie entre 0.1% et 1.4%, prévalence qui est liée à celle du HLA B27 selon les populations concernées. En effet, il y a une prévalence plus élevée de l'axSPA dans les populations où le HLA B27 est fortement représenté (7). Le tableau clinique typique est celui de rachialgies évoluant depuis plus de 3 mois avec raideur matinale. Les douleurs prédominent à la partie inférieure de la colonne et aux fesses mais tous les niveaux peuvent être symptomatiques. Les douleurs sont inflammatoires avec une prédominance en seconde partie de nuit et en matinée, une amélioration au mouvement et un soulagement lié à la prise d'anti-inflammatoires. Ces éléments ne sont toutefois pas absolus. Un rythme typiquement inflammatoire n'est en effet pas toujours retrouvé. L'atteinte inflammatoire axiale peut engendrer des dommages structurels avec limitation de la mobilité vertébrale. Des manifestations périphériques sont possibles, principalement l'arthrite (mono- ou oligoarthrite asymétrique le plus souvent) et l'enthésite (l'insertion du tendon d'Achille et le fascia plantaire le plus souvent). Des dactylites peuvent être retrouvées également mais moins fréquemment. En dehors de l'atteinte musculosquelettique, les patients peuvent notamment présenter une uvéite, du psoriasis ou une maladie inflammatoire des intestins.

Lorsqu'on évoque une spondyloarthrite périphérique, il doit obligatoirement y avoir de l'arthrite, une dactylite ou une enthésite. Il s'agit le plus souvent d'une oligoarthrite asymétrique des grosses articulations des membres inférieurs (alors que dans l'arthrite psoriasique une atteinte des petites articulations des membres supérieurs peut être plus fréquemment observée). La dactylite est moins fréquente que dans l'arthrite psoriasique et moins caractéristique (10). D'autres manifestations des spondyloarthropathies peuvent également être observées.

L'arthrite psoriasique peut être très polymorphe également avec de l'arthrite, dactylite, enthésite et atteinte axiale. L'atteinte articulaire peut être une oligoarthrite asymétrique ou une polyarthrite mimant une polyarthrite rhumatoïde. Une atteinte des articulations interphalangiennes distales est typique, surtout lorsqu'elle est associée à une atteinte unguéale. Une atteinte mutilante fortement destructrice est rare. L'atteinte articulaire peut typiquement affecter les articulations d'un même doigt plutôt que la même articulation du doigt controlatéral comme observé dans la polyarthrite rhumatoïde. Sur le plan radiologique, érosion et formation osseuse peuvent être observées sur le même rayon. L'enthésite est

fréquente, principalement à l'insertion du tendon d'Achille et au niveau du fascia plantaire mais d'autres sites sont possibles également. La dactylite, qui se présente comme une tuméfaction diffuse d'un doigt ou d'un orteil, est observée chez 40 à 50% des patients. Elle est souvent présente dans les formes polyarticulaires et est dans 2/3 des cas uniquement présente aux pieds (11).

Les critères de classification des spondyloarthropathies ont donc évolué avec le temps. En résumé, nous distinguons :

#### **En cas d'atteinte axiale prédominante :**

- ▶ Spondylarthrite axiale avec atteinte radiologique
- ▶ Spondylarthrite axiale sans atteinte radiologique

#### **En cas d'atteinte périphérique prédominante :**

- ▶ Spondyloarthrite périphérique
- ▶ Rhumatisme psoriasique
- ▶ Arthrite réactionnelle
- ▶ Arthrite associée aux IBD

## **LES PATHOLOGIES SYSTÉMIQUES**

Les arthralgies voire les arthrites font également partie du tableau clinique polymorphe des connectivites telles que le lupus érythémateux disséminé, la sclérose systémique, le syndrome de Sjogren et les myosites. Les atteintes articulaires peuvent varier selon celles-ci.

En ce qui concerne le lupus, l'arthrite était anciennement décrite comme non érosive mais l'émergence de techniques d'imageries plus sensibles ont mené à une remise en question de ce concept puisqu'une proportion significative de patients présentent une atteinte érosive, même en l'absence de « rhus » (12). Cette entité fait référence à certains patients qui vont présenter des caractéristiques du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde, le plus souvent de manière séquentielle, et donc potentiellement une atteinte érosive également (13). L'arthropathie de Jaccoud se manifeste par des déformations articulaires « réductibles » suite à une manœuvre passive. Elles peuvent toutefois ne plus l'être dans les cas avancés. Elle n'est pas associée à la présence d'érosions (14).

Une symptomatologie articulaire peut également être retrouvée dans de nombreuses autres affections telles que la sarcoïdose, la maladie de Still et les vasculites. Concernant la sarcoïdose, les atteintes musculosquelettiques peuvent être variées, sous forme d'arthrite (qui peut être une oligo- ou polyarthrite), myopathie, dactylite ou atteinte osseuse. Une forme fréquente est le syndrome de Lofgren associant érythème noueux, adénopathies médiastinales et atteinte articulaire (classiquement une

arthrite de chevilles). La pseudo-polyarthrite rhizomélique, pathologie fréquente du sujet âgé, se présente par une raideur douloureuse des ceintures scapulaires et pelviennes associée à la présence d'un syndrome inflammatoire biologique.

## LES CAUSES INFECTIEUSES

Les causes virales, bactériennes ou fongiques responsables d'arthralgies ou arthrites sont très nombreuses. La liste n'est dès lors pas exhaustive. Parmi les étiologies virales, nous citerons l'EBV, le CMV, le Parvovirus B19 et les hépatites B et C. Il est intéressant d'avoir à l'esprit qu'une infection à Parvovirus B19 peut mimer une polyarthrite rhumatoïde cliniquement et doit donc être recherché dans un contexte de polyarthrite d'apparition récente. L'arthrite septique est une urgence thérapeutique. Un contexte fébrile et un syndrome inflammatoire biologique seront recherchés. Le *Staphylocoque doré* est l'agent causal le

plus fréquent. Nous mentionnerons également la maladie de Whipple, causée par une bactérie appelée *Tropheryma Whipplei*, qui est rare et qui peut se manifester par des symptômes digestifs et une perte de poids mais également par une oligoarthrite ou polyarthrite immunonégative. La maladie de Lyme, causée par *Borrelia burgdorferi* transmis par une tique, peut également causer des arthralgies ou de l'arthrite, le plus souvent au niveau des grosses articulations, principalement le genou. Des arthrites chroniques post-infectieuses sont également décrites (16).

## CONCLUSION

La sémiologie des arthralgies est riche et les causes très nombreuses rendant le diagnostic différentiel de celles-ci passionnant mais parfois complexe. De multiples adaptations des critères de classification des différents rhumatismes ont été réalisées ces dernières années afin de pouvoir affiner notre démarche diagnostique.



## RÉFÉRENCES

1. Florent Eymard, Scénario général de l'arthrose, *Revue du Rhumatisme Monographies*, Volume 88, Issue 2, 2021, Pages 79-84, ISSN 1878-6227, <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2020.12.005>.
2. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9. Epub 2021 Mar 30. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1808. PMID: 33798500.
3. Gravalles EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med*. 2023 Feb 9;388(6):529-542. doi: 10.1056/NEJMra2103726. PMID: 36780677.
4. van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):491-496. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27991858.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-2581.
6. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2014;Volume 81, Issue 4 : 303-312, ISSN 1169-8330.
7. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1511-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34615639.
8. Puche-Larrubia MÁ, López-Medina C, Ziadé N. Peripheral spondyloarthritis: What have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Sep;37(3):101862. doi: 10.1016/j.berh.2023.101862. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37599204.
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8
10. María Ángeles Puche-Larrubia, Clementina López-Medina, Nelly Ziadé. Peripheral spondyloarthritis: What have we learned?, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2023; Volume 37, Issue 3, 101862, ISSN 1521-6942, <https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101862>.
11. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2021; Volume 35, Issue 2, 101670, ISSN 1521-6942, <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101670>.
12. Ceccarelli F, Natalucci F, Olivieri G, Perricone C, Pirone C, Spinelli FR, et al. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: not only Rhupus. *Lupus*. 2021 Nov;30(13):2029-2041. doi: 10.1177/09612033211051637. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34666547.
13. Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, Aouba A, de Boisson H. Rhupus: a systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102612. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102612. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32668290.
14. Santiago M. Jaccoud-type lupus arthropathy: practical classification criteria. *Lupus Science & Medicine*. 2020;7:e000405. doi: 10.1136/lupus-2020-000405.
15. Puéchal X. Whipple's arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016 Dec;83(6):631-635. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.07.001. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27502365.
16. Lochhead RB, Strle K, Arvikar SL, Weis JJ, Steere AC. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Aug;17(8):449-461. doi: 10.1038/s41584-021-00648-5. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226730; PMCID: PMC9488587.

## CORRESPONDANCE

Dre Stéphanie Dierckx  
CHU UCL Namur, Mont-Godinne  
Service de Rhumatologie  
Avenue G. Thérasse 1  
B-5530 Yvoir  
[stephanie.dierckx@chuclnamur.uclouvain.be](mailto:stephanie.dierckx@chuclnamur.uclouvain.be)

## Crise hospitalière et menaces sur la formation des médecins spécialistes de demain : enjeux pour le Réseau Santé Louvain (RSL)

Le monde hospitalier est confronté à de multiples crises. Il s'agit de difficultés financières rarement égalées, quasi endémiques concernant quasi tous les hôpitaux. S'y ajoutent des difficultés de recrutement et de rétention de médecins et infirmières. De nombreux médecins spécialistes attachés à des institutions hospitalières dénoncent en effet régulièrement la charge de travail, les contraintes administratives, la difficulté de concilier les activités cliniques, d'enseignement et de recherche.

Même si les médecins en formation (MSF/médecins candidats spécialistes) ont vu leurs conditions de travail sensiblement améliorées par une régulation et limitation stricte du temps de travail et un cadre rémunérateur plus attractif, la qualité de leur formation est menacée.

Pour les étudiants en secondaire, potentiellement intéressés par des études de médecine, les exigences des épreuves de sélection, les incertitudes de pouvoir concrétiser leurs ambitions et l'image négative de la profession, du cadre de formation et de travail hospitalier sont autant d'éléments qui pourraient les détourner d'un engagement dans des études de médecine longues et exigeantes.

Si le premier rôle des hôpitaux est de fournir des soins de qualité, sans discontinuité et à la pointe de la médecine, ces mêmes hôpitaux jouent un rôle majeur dans l'éducation et la formation du corps médical, en particulier des futurs médecins spécialistes. Ils permettent en effet à ces derniers d'acquérir leurs compétences tout au long de leur spécialisation.

La crise actuelle n'est pas sans conséquence sur le rôle majeur des hôpitaux d'assumer cette responsabilité. Cette réalité concerne le Réseau Santé Louvain (RSL). Le RSL regroupe autour de deux hôpitaux universitaires (Cliniques universitaires Saint-Luc et CHU UCLouvain Namur) plus de 20 institutions hospitalières réparties sur près de 40 sites, en Région bruxelloise et en Région wallonne. A travers plus de 200 services de stage encadrés par au moins autant de maîtres de stage, le RSL contribue à la formation de près de 1350 futurs médecins spécialistes répartis entre plus de 40 disciplines hospitalières. Même si des indemnités sont accordées aux Maîtres de stage pour leur investissement dans l'encadrement et la formation, ce sont ces mêmes hôpitaux et, dans plus de la moitié des cas, des médecins indépendants qui indemnisent financièrement tous les médecins candidats spécialistes pendant leur formation.

La qualité des soins en Belgique, unanimement reconnue, est en grande partie liée à la qualité de cette formation des médecins spécialistes acquise dans des réseaux hospitaliers tels que celui du RSL. Les difficultés financières actuelles combinées à un accès limité à la formation font toutefois peser de nombreuses menaces sur sa pérennité.

Il est important de garantir une formation de qualité aux futurs spécialistes, dans toutes les disciplines confondues et de faire en sorte que ces derniers s'épanouissent et contribuent au bon fonctionnement des institutions hospitalières dispersées à travers tout le pays. Cet objectif est important afin de concrétiser les ambitions de la commission de planification.

Dans ce contexte, le RSL alerte à propos des probables conséquences des difficultés actuelles des hôpitaux sur leur capacité d'accueil et de formation des médecins spécialistes et médecins académiques de demain. Il semble important de revaloriser le financement des structures hospitalières de formation, de promouvoir une formation de qualité comme étant un enjeu de santé publique mais aussi de ne pas freiner l'accès à la formation spécialisée.

Pour les partenaires du RSL, plusieurs problématiques plus spécifiques justifient une attention toute particulière.

Le sous-quota établi pour la médecine générale, actuellement fixé à 43 % des diplômés et peut-être demain à 50%, n'est pas sans conséquence sur les effectifs en médecine hospitalière. Ce sous-quota entraîne en effet une réduction du nombre de médecins candidats spécialistes affectés dans les hôpitaux du RSL. A plus long terme, un impact négatif sur le recrutement de médecins spécialistes formés est attendu, alors que ces médecins spécialistes une fois formés sont indispensables au maintien du cadre des hôpitaux partenaires du RSL.

Soucieux de fournir des données objectives, le RSL continue à se mobiliser pour dresser un cadastre objectif des besoins réels en recrutement pour les années à venir. Ces données tiennent compte des futurs départs, de l'évolution des activités des hôpitaux et des aspirations des nouvelles générations soucieuses de préserver une vie privée. Ces données issues du terrain devraient être pertinentes pour les travaux de la Commission de planification.

Pour le RSL, il est important que les médecins candidats spécialistes soient affectés de façon homogène dans ses diverses institutions et ses multiples services de stage et en découvrent les multiples facettes. Ces services de stage sont distribués géographiquement à travers tout le territoire de la Fédération Wallonie-Bruxelles, y compris dans des zones où l'offre médicale fait défaut. Même si parfois mise à mal par une réduction du nombre de médecins sélectionnés dans les spécialités hospitalières et leur concentration dans les plus gros centres hospitaliers, l'affectation des médecins candidats spécialistes à travers tout le RSL permet de diversifier et d'enrichir leur formation. Elle permet aussi et surtout aux partenaires du RSL de côtoyer et idéalement attirer et fidéliser les futurs spécialistes de leur cadre permanent.

Le RSL est particulièrement soucieux de garantir aux nouvelles générations un cadre de formation propice à leur épanouissement personnel, garant d'une meilleure qualité de vie. Il s'agit d'un enjeu important, particulièrement pour les disciplines à haute pénibilité où les défections et abandons durant la formation sont de plus en plus fréquents. A ce propos, le RSL plaide en faveur de la mise à disposition des moyens indispensables pour offrir et préserver un cadre de travail propice à l'épanouissement de chaque médecin en formation et ainsi améliorer l'attractivité des spécialités les plus menacées.

Finalement, les médecins candidats en Médecine générale doivent désormais réaliser des stages en milieu hospitalier dans le cadre de leur formation. Si le RSL se félicite de cette mesure, il ne faudrait pas que le financement de ces stages soit totalement à la charge des hôpitaux d'accueil alors que la formation de ces mêmes médecins au sein des cabinets de médecine générale est largement financée par l'INAMI. Le RSL revendique qu'un financement spécifique soit accordé aux services hospitaliers accueillant des candidats en médecine générale.

A travers ses multiples institutions hospitalières réparties à Bruxelles et à travers la Wallonie, le RSL représente un partenaire majeur des soins de santé et offre un cadre unique de formation et d'enseignement pour les générations de médecins spécialistes de demain. Les enjeux auxquels il est confronté sont multiples. C'est pourquoi les décisions politiques de demain auront un impact considérable sur la capacité à fournir des soins de qualité et garantir le cadre médical indispensable à son bon fonctionnement.

Au nom du Réseau Santé Louvain

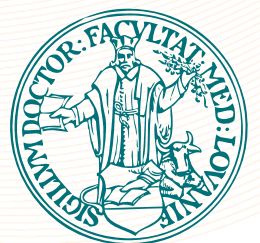
**Personnes de contact:**

Mr Philippe ROUARD, Coordinateur du Réseau Santé Louvain - [philippe.rouard@uclouvain.be](mailto:philippe.rouard@uclouvain.be)  
Professeur Cedric HERMANS, Président du RSL – [cedric.hermans@uclouvain.be](mailto:cedric.hermans@uclouvain.be)

*50 avenue E. Mounier  
1200 Bruxelles  
[www.reseausantelouvain.be](http://www.reseausantelouvain.be)*



Focus sur l'alcool et la maladie alcoolique



## AMA CONTACTS 129 MAI-JUIN 2024

### EDITORIAL

Martin Buyschaert ..... xxx

### INTERVIEW

Les effets complexes de l'alcool

Maurice Einhorn ..... xxx

### MÉDECINE

Chirurgie bariatrique et alcool

Martin Buyschaert ..... xxx

### HISTOIRE DE LA MÉDECINE

L'alcool : du médicament au poison

Jean-Claude Debongnie ..... xxx

### ART ET MÉDECINE

« Noé planta la vigne et s'enivra »

Chantal Daumerie ..... xx

### OPINION

Fête alcool, un duo indissociable

Maurice Einhorn ..... xxx

## EDITORIAL

Ce numéro à thème de l'Ama Contacts est consacré à l'alcool – et à l'alcoolisme.

P. de Timary, interrogé sur ce sujet par M. Einhorn, décrypte avec précision les mécanismes neurophysiologiques et psychologiques sous-tendant la maladie alcoolique, dont il décrit également les approches thérapeutiques modernes.

J'ai personnellement été intéressé par la littérature scientifique mettant en relief le risque de « dérive » alcoolique – et de dépendance après chirurgie bariatrique.

C'est une fresque « historique » que J.C. Debongnie esquisse en décrivant l'aspect « alcool-médicament » puis, à partir du XIX<sup>e</sup> siècle, « l'alcool-poison » dont le modèle est l'absinthe.

Ce « breuvage » a inspiré de nombreux artistes, dont E. Degas dans son célèbre tableau de la Place Pigalle, que C. Daumerie a analysé avec talent.

Enfin, l'équation « fête-alcool » est (re)discutée ... « avec modération ».

Très bonne lecture de ce numéro de grand intérêt !

*Martin Buyschaert*

#### AMA CONTACTS

Bulletin des médecins anciens  
de l'Université catholique de Louvain

#### \*BUREAU

Christian Brohet, Martin Buyschaert, Chantal Daumerie,  
Jean-Claude Debongnie, Roger Detry, Maurice Einhorn,  
Dominique Lamy, Yves Pirson, Frédéric Thys, Daniel Vanthuyne,  
Carl Vanwelde

#### EDITEUR RESPONSABLE

Martin Buyschaert  
Avenue E. Mounier 52, Bte B1.52.15 – 1200 Bruxelles

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Nous appliquons la nouvelle orthographe, grâce au logiciel Recto-Verso développé par les linguistes informaticiens du Centre de traitement automatique du langage de l'UCLouvain (CENTAL).

#### COUVERTURE

Tableau d'André Goffinet représentant un « diagramme de Voronoi »

## Les effets complexes de l'alcool

Maurice Einhorn



Philippe de Timary, chef de service de psychiatrie adulte aux Cliniques universitaires Saint-Luc, a commencé sa carrière comme chercheur dans un laboratoire, travaillant notamment pendant 8 ans sur le diabète, avant d'entamer un cursus de spécialisation en psychiatrie, de 5 ans, entre 1998 et 2003. Il a ensuite rejoint le service de psychiatrie des Cliniques universitaires Saint-Luc, combinant clinique et recherche. Il dirige aujourd'hui un service d'alcoolologie, qui a acquis une réputation internationale dans ce domaine. Pour ce qui de la recherche, cette équipe travaille notamment sur un sujet peu connu qui est le rôle du microbiote et les problèmes liés à l'alcool et le microbiote. On a pu constater qu'il y a des anomalies de la perméabilité intestinale chez 40% des alcooliques, ce qui est un signe de grande sévérité.

Le Professeur Philippe de Timary, chef du service de psychiatrie adulte aux Cliniques universitaires Saint-Luc, souligne d'emblée la complexité des effets de l'éthanol. Celui-ci agit en fait sur une série de récepteurs différents, parce qu'il est amphiphile, ce qui signifie qu'il est à la fois lipophile et hydrophile, qu'il va se dissoudre si on le verse dans l'huile comme dans l'eau, ce qui explique ses effets extraordinaires. Il a en effet, pour commencer, un effet stimulant par son action sur les récepteurs dopaminergiques. Une dose un peu supérieure va agir sur les récepteurs GABA, ce qui calme l'anxiété, et les récepteurs opioïdes, ce qui procure du plaisir. C'est ce côté « cibles multiples » qui fait qu'on le consomme pour faire la fête.

Beaucoup de progrès ont été faits en matière de compréhension de la maladie alcoolique grâce la recherche fondamentale, notamment dans le domaine neurologique. De nombreux travaux montrent aujourd'hui l'importance de l'atteinte cérébrale en la matière, en ce qui concerne la cognition et l'émotionnel ainsi que la construction d'automatismes de consommation, avec un déséquilibre.

On s'est également rendu compte de l'importance, à cet égard, de la cognition sociale, qui est la capacité à comprendre ce qui se passe chez l'autre et dont un des aspects est l'empathie, la capacité de s'identifier à autrui dans ce qu'il ressent. Ces troubles de la cognition sociale sont en général difficiles à vivre pour l'entourage, les sujets atteints disant par exemple, sans s'en rendre compte, des choses qui blessent les autres. Il faudrait en pratique davantage travailler sur ces problèmes, d'autant plus que la meilleure compréhension de ces phénomènes fait qu'on ne traite plus la dépendance à l'alcool de la même façon que naguère. Il faut forcément tenir compte du fait que si on a tendance à considérer que l'alcoolique a un comportement pénible, c'est parce que son cerveau est malade. Si l'alcoolique boit tous jours, ce n'est pas parce qu'il décide de le faire, mais parce qu'il est pris dans un processus qui le dépasse. L'alcoolique est très souvent stigmatisé, ce que montre bien l'attitude de nombreux soignants à son encontre, notamment ceux qui, dans les services d'urgences, voient arriver, pour la énième fois, le même patient en état d'ébriété avancée et lui enjoignent d'arrêter de boire, ce qui n'aura évidemment aucun effet sur l'intéressé.

En ce qui concerne le profil type du sujet alcoolique, on en distingue deux, à savoir, d'une part, le profil impulsif, l'impulsivité amenant le sujet à boire, mais aussi avoir d'autres comportements liés à l'impulsivité et, d'autre part, le profil sensible, chez l'alcoolique qui boit pour sortir de son anxiété ou de sa dépression.

Pour les traitements, le Pr de Timary insiste sur le côté individualisé. Certes les progrès n'ont pas été spectaculaires sur le plan pharmacologique. En effet, pour le sevrage, on recourt encore toujours aux benzodiazépines à doses élevées, par exemple du valium à plus de 50 mg et aux vitamines pour pallier les carences dues à la consommation excessive d'alcool. Pour l'indispensable traitement au long cours, la clé est un travail psychothérapeutique, sans perdre de vue le facteur « alcool » même. Le soutien dans la décision d'arrêter est particulièrement important lorsque le patient a décidé de cesser d'arrêter de boire.

On considère souvent que l'on doit forcément passer à l'abstention totale, mais on recourt parfois à une approche de diminution plutôt que d'arrêt total, ce qui n'est cependant pas facile chez les personnes complètement dépendantes, pour qui une phase d'abstention totale peut être indispensable. Sur le plan pharmacologique, l'antabuse est utilisé depuis très longtemps, mais reste, comme l'atteste la littérature, un des traitements les plus efficaces.

Lorsque l'hospitalisation s'impose on a, aux Cliniques universitaires Saint-Luc, une formule particulière, qui est deux fois une semaine, puis une semaine de retour à la maison. On essaie dans cette démarche de favoriser l'autonomie et la responsabilisation du patient. C'est une formule qui donne des résultats intéressants.

Il y a eu, par ailleurs, de sérieux progrès concernant les complications organiques, particulièrement dans le diagnostic et la compréhension de ce qui se passe au niveau du foie, entre autres, grâce à l'utilisation du fibroscan qui permet de mieux voir des lésions que l'échographie. Avec les traitements actuels des hépatites, les cirrhoses que l'on constate aujourd'hui sont surtout des cirrhoses alcooliques. Mais c'est principalement du côté du degré d'atteinte cérébrale qu'on devrait enregistrer les progrès les plus importants dans les années à venir. Il sera possible de déterminer l'état du patient tant au niveau du foie qu'au niveau cérébral, d'autant plus que nous avons récemment identifié des marqueurs sanguins de souffrance cérébrale.



# Chirurgie bariatrique et alcool

Martin Buyschaert

L'obésité reste en 2024 un problème dominant de santé publique. Par sa fréquence d'abord :15.7 et 17.0% des adultes respectivement en Belgique et en France sont obèses ! Pire... Les projections épidémiologiques de la fédération mondiale de l'obésité (*World Obesity Federation*) indique encore à l'avenir une augmentation importante de cette pathologie dont la prévalence est estimée à 33% en 2035. En d'autres termes, c'est le constat d'une croissance annuelle moyenne (2020-2035) de l'ordre de 1.8%. Par sa gravité ensuite, eu égard aux multiples complications, en particulier métabolique et cardiovasculaire, que J.P. Thissen décrivait en 2023 dans un numéro de l'Ama Contacts (1).

L'approche thérapeutique de l'obésité, par-delà la démarche hygiéno-diététique est aujourd'hui tantôt médicale, tantôt chirurgicale. De nouvelles classes de médicaments ont récemment démontré leur grande efficacité. C'est le cas des agonistes des récepteurs GLP-1 (pour *glucagon-like peptide-1*) (dulaglutide, semaglutide, orforgliprone) du tirzépate, un double agoniste [GLP-1-GIP] (pour *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*) et, plus récemment, du retatrutide un triple agoniste des récepteurs GLP-1, GIP et glucagon (2-5).

L'autre approche thérapeutique de l'obésité est chirurgicale. Elle a fait l'objet en 2018 dans Louvain Medical d'une revue exhaustive par Navez et Thissen comme modalité à part entière du traitement de l'obésité. Y sont discutés en détail les indications et contre-indications ainsi que les avantages et les éventuelles complications de cette chirurgie (6).

Le but de cet article est de rappeler, qu'à côté des écueils conventionnels de la chirurgie bariatrique, une modification du métabolisme de l'alcool et un risque de dépendance à l'alcool ont été documentés dans la littérature médicale.

## Métabolisme

L'une des conséquences de la chirurgie de l'obésité, en particulier après bypass gastrique en-Y selon Roux est une déviation du métabolisme de l'alcool. C'est ce que rapporte entre autres Woodard *et al.* dès 2011 en analysant la concentration de l'alcool dans l'air expiré avant et après bypass. Le pic BAC (pour *breath alcohol concentration*) est significativement plus précoce et plus élevé en période postopératoire (3 et 6 mois) qu'avant l'intervention chirurgicale. L'espace-temps pour un retour à la « sobriété » est quant à lui prolongé (T0 : 49' ; T3 mois : 61' ; T6 mois : 88') (7). Une autre étude plus récente a comparé l'alcoolémie chez les sujets opérés ou

non d'un bypass gastrique après consommation d'une quantité d'alcool de 0.5 g/kg de masse maigre. Le pic d'alcoolémie chez les patients contrôle était observé 35 mn après l'ingestion et s'élevait à 0.6/00. Chez les malades opérés, il était observé déjà après 15 mn et s'élevait à 1.1./00 avec, comme conséquence « clinique », une sensation rapide d'ivresse déjà après consommation modérée (8). Ces viciations métaboliques n'ont pas été constatées pour d'autres techniques chirurgicales que le bypass comme la gastrectomie en manchon (*sleeve gastrectomy*) (9). Cet effet « alcool » après bypass pourrait s'expliquer par un passage accéléré du bolus alimentaire au jéjunum ainsi qu'une réduction, en cas de bypass, de la quantité d'alcool déshydrogénase gastrique disponible influençant ainsi une première étape de son métabolisme (10, 11).

## Dépendance

Un risque accru de dépendance à l'alcool après chirurgie bariatrique avait déjà été observé par Svensson *et al.* dès 2013 dans la *Swedish Obese subjects (SOS) study* en particulier après bypass gastrique. *Versus* un groupe contrôle « non opérés », le risque de consommation excessive d'alcool était multiplié chez ces sujets par un facteur 3 à 5 (en fonction des critères utilisés) (12). Ces données renforcent celles de King *et al.* en 2012 qui démontraient cependant que ce risque ne devenait excessif qu'à partir de la 2<sup>e</sup> année postopératoire (9.6% d'AUD [*alcohol use disorder*] vs. 7.6% en préopératoire,  $p=0.01$ ) (13). Plus récemment, Ibrahim *et al.* confirment ce risque d'AUD à 2 ans chez les patients après bypass (T0 : 7.6% ; T1an : 6.3% ; T2ans : 11.9%) ou après gastrectomie en manchon (T0 : 10.1% ; T1an : 9.0% ; T2ans : 14.4%) (14). À plus long terme Maciejewski *et al.* dans une cohorte de 2608 vétérans américains observent chez des sujets sans antécédents d'AUD (sur base de questionnaire) une augmentation de la consommation d'alcool 3 à 8 ans après la chirurgie. Plus précisément, après bypass, 9.2 vs 4.4% dans un groupe contrôle non chirurgical et, après *sleeve*, 7.9 vs. 4.5% (15).

Le risque paraît le plus élevé chez les patients jeunes, de sexe masculin, fumeur, ayant déjà une consommation d'alcool (ou de stupéfiants) avant l'intervention et dont l'ancrage social est fragile (16). *A contrario*, Ibrahim mentionnait comme facteur prédisposant un haut niveau éducationnel associé à un revenu familial élevé (14).

L'origine de cette « néodépendance » est sans doute plurielle comme rapporté par Ferrario *et al.* qui évoquent entre autres une impossibilité, après chirurgie, de compensation par

hyperphagie des émotions négatives et, des lors, un transfert subséquent vers d'autres sources, comme l'alcool qui peut être consommé plus aisément que la nourriture. D'autres mécanismes neurobiologiques, comme une stimulation de la dopamine par l'alcool et/ou une palette de modifications neurohormonales, pourraient également être impliqués (11).

En conclusion, l'intégration par l'équipe transdisciplinaire du métabolisme de l'alcool et du risque potentiel de dépendance à l'alcool lors de l'indication et au cours du suivi de chirurgie bariatrique est donc tout à fait logique. Elle fait partie d'un parcours de soins adapté et d'une prise en charge adéquate pour limiter l'effet secondaire de cette thérapeutique.

## Références

1. Thissen JP. Interview. *Ama Contacts* 125. 2023; mai:293.
2. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
4. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, Ma X, Mather KJ, Haupt A, Robins D, Pratt E, Kazda C, Konig M; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 7;389(10):877-888. doi: 10.1056/NEJMoa2302392.
5. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972.
6. Thissen JP, Navez B. Chirurgie bariatrique : le suivi en médecine générale. *Louvain Med*. 2018 ; 137 (5) :250-254.
7. Woodard GA, Downey J, Hernandez-Boussard T, Morton JM. Impaired alcohol metabolism after gastric bypass surgery: a case-crossover trial. *J Am Coll Surg*. 2011 Feb;212(2):209-14. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.020.
8. Pepino MY, Okunade AL, Eagon JC, Bartholow BD, Buchholz K, Klein S. Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: Converting 2 Alcoholic Drinks to 4. *JAMA Surg*. 2015 Nov;150(11):1096-8. doi: 10.1001/jamasurg.2015.1884.
9. Changchien EM, Woodard GA, Hernandez-Boussard T, Morton JM. Normal alcohol metabolism after gastric banding and sleeve gastrectomy: a case-cross-over trial. *J Am Coll Surg*. 2012 Oct;215(4):475-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.008.
10. Spadola CE, Wagner EF, Dillon FR, Trepka MJ, De La Cruz-Munoz N, Messiah SE. Alcohol and Drug Use Among Postoperative Bariatric Patients: A Systematic Review of the Emerging Research and Its Implications. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Sep;39(9):1582-601. doi: 10.1111/acer.12805.
11. Ferrario, C., et al. Chirurgie bariatrique et risque accru de dépendance à l'alcool. *Rev Med Suisse*, Vol. 12, no. 511, 2016, pp. 602-605.
12. Svensson PA, Anveden Å, Romeo S, Peltonen M, Ahlin S, Burza MA, Carlsson B, Jacobson P, Lindroos AK, Lönroth H, Maglio C, Näslund I, Sjöholm K, Wedel H, Söderpalm B, Sjöström L, Carlsson LM. Alcohol consumption and alcohol problems after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Dec;21(12):2444-51. doi: 10.1002/oby.20397.
13. King WC, Chen JY, Mitchell JE, Kalarchian MA, Steffen KJ, Engel SG, Courcoulas AP, Pories WJ, Yanovski SZ. Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2516-25. doi: 10.1001/jama.2012.6147.
14. Ibrahim N, Alameddine M, Brennan J, Sessine M, Holliday C, Ghaferi AA. New onset alcohol use disorder following bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2019 Aug;33(8):2521-2530. doi: 10.1007/s00464-018-6545-x.
15. Maciejewski ML, Smith VA, Berkowitz TSZ, Arterburn DE, Mitchell JE, Olsen MK, Liu CF, Livingston EH, Funk LM, Ad-eyemo A, Bradley KA. Association of Bariatric Surgical Procedures With Changes in Unhealthy Alcohol Use Among US Veterans. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2028117. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.28117.
16. Ivezaj V, Benoit SC, Davis J, Engel S, Lloret-Linares C, Mitchell JE, Pepino MY, Rogers AM, Steffen K, Sogg S. Changes in Alcohol Use after Metabolic and Bariatric Surgery: Predictors and Mechanisms. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Aug 13;21(9):85. doi: 10.1007/s11920-019-1070-8.

## L'alcool : du médicament au poison

Jean-Claude Debongnie

L'appétence pour l'alcool, la plus vieille drogue connue, a peut-être commencé avec les primates ce que suggère l'hypothèse du singe ivre (*the drunken monkey hypothesis*). Les primates qui, comme les hommes, ont un gène ADH4 dont l'expression leur permet de métaboliser l'alcool, étaient attirés par les fruits qui, tombés, fermentaient naturellement, dégageaient des arômes facilitant leur découverte et la consommation de calories faciles. Cette attraction a été transmise aux hommes qui ont perfectionné le système et fabriqué des boissons fermentées. Outre leurs effets positifs sur l'humeur, la fatigue, la douleur, ces boissons offraient de multiples avantages. Jusqu'au XX<sup>e</sup> siècle leur caractère antimicrobien les rend plus sûres que l'eau. En ces périodes de nombreuses famines, elles apportent calories et vitamines B. Pour certains historiens, ces bienfaits suggèrent que les chasseurs-cueilleurs ont arrêté le nomadisme pour cultiver les grains afin d'obtenir des boissons fermentées. Pour ce faire, il a fallu à l'âge néolithique l'apparition du feu, de la culture des céréales, de la céramique et de l'usage de la poterie pour pouvoir produire la bière (plus présente dans le nord de l'Europe en raison du peu de fruits) et le vin (plus présent dans le sud en raison de la chaleur pour la vigne). L'étude génétique récente de plusieurs milliers de raisins permet de dater l'apparition du raisin à près de quatre cent mille ans. Après une période de glaciation et plusieurs subdivisions, deux branches sont restées à l'Est : l'une centrée sur la Géorgie, l'autre sur Israël et la Jordanie qui migrera vers l'ouest et qui après différents mélanges donnera les cépages actuels.

Et pourtant, la plus vieille trace de vin est en Chine et date de neuf mille ans : il s'agit d'un vin (ce que prouve la présence d'acide tartrique) à base de riz, de miel et de fruits. Les breuvages alcooliques ont été produits sur tous les continents comme la chicha en Amérique du Sud, produite à partir de maïs, comme le vin de palme en Afrique. En Mésopotamie, à Babylone, la bière était connue et avait sa déesse. En Égypte, il y avait de véritables brasseries pour encourager et nourrir les ouvriers des pyramides. En Syrie, chaque maison avait sa mini brasserie. La boisson fermentée d'alors ne ressemble pas à la bière d'aujourd'hui : il s'agissait plus d'une soupe contenant des résidus que d'un liquide clair comme aujourd'hui. L'usage médicinal de la bière est déjà décrit chez les sumériens pour nettoyer et désinfecter les plaies. Chez les égyptiens, la bière était mélangée aux épices (coriandre, cumin, safran), chaque épice ayant son indication thérapeutique.

En Grèce et à Rome, la préférence était donnée au vin. Hippocrate a inclus le vin dans sa pharmacopée : pur, dilué dans l'eau (pour lui, la meilleure eau était l'eau de pluie

bouillie) ou mélangé à différentes herbes. Galien a écrit « Le Livre des vins », décrivant en véritable œnophile les vertus de différents vignobles. C'est aux romains qu'est due l'expansion du vin, parallèle à celle de l'empire. La viticulture, importante source de richesse, s'est étendue vers le Nord, à partir de Marseille et de la Provence.



Le christianisme conquiert l'Europe occidentale en même temps que le vin. Lors de l'invasion barbare et de la chute de l'empire romain, évêques et moines sauvent la viticulture et assureront son développement. Outre son usage sacré avec la communion sous les deux espèces, le vin est festif pour le peuple (à une époque il y avait jusqu'à 150 jours de fête) et signe d'accueil : le « vin d'honneur » était offert par les évêques aux hôtes (comme le roi), par les moines aux pèlerins. Les cisterciens, grands propriétaires de vignes, ont créé le Clos de Vougeot. À la fin du Moyen Âge, la France entière était couverte de vignes. Sont apparus : le verre à boire (les plus précieux venaient de Murano), les spiritueux et plus tard le champagne. Dom Pérignon a pu réaliser la deuxième fermentation, en bouteille, grâce au bouchon de liège.

L'alchimie fait aussi partie de l'histoire de l'alcool et des médicaments. Elle a pour but de purifier, d'atteindre l'essence d'un élément, la quintessence c'est-à-dire le cinquième élément (les quatre autres étant la terre, l'air, l'eau et le feu). Outre la tentative de transformer les métaux en or, la distillation faisait partie des techniques, transformant le vin en un liquide clair comme l'eau que l'on appellera *Aqua Vitae*, eau de vie. Près du début de notre ère, la distillation sera utilisée en Chine, en Inde, en Égypte, perfectionnée en terre d'Islam et transmise en Occident via l'école de Salerne. À cette eau de vie, très bon solvant, seront ajoutées des herbes, des épices dont ce sera le premier usage, avant distillation pour donner différentes médications. Ainsi la Chartreuse (recette secrète de plus de 200 composants) et la Bénédictine étaient d'abord des remèdes. L'usage médicamenteux de l'alcool était encore très présent au XIX<sup>e</sup> siècle et a persisté jusqu'il y a peu : la potion de Todd, la teinture de laudanum par exemple.

Au XIX<sup>e</sup> siècle, la bière et le vin contribuèrent à la découverte de la théorie microbienne de Pasteur : Études sur le vin, 1866 – Études sur la bière, 1876. Appelé par un brasseur pour découvrir pourquoi la bière tournait mal parfois, Pasteur détecte au microscope, outre les globules de levure assurant la fermentation alcoolique, des filaments, des « ferments de maladies » écrit Pasteur, qui sont invariablement associés à la fermentation lactique, au mauvais goût. Plus tard, Pasteur associe ces ferments, ces micro-organismes aux maladies animales (choléra des poules, charbon chez les ovins) et enfin aux infections chez l'homme.

L'alcool-médicament s'est longtemps maintenu dans notre thérapeutique. Au XIX<sup>e</sup> siècle, Laennec recommandait une once d'eau de vie au coucher, dans une infusion, à certains malades. Todd en Grande-Bretagne prescrivait l'alcool comme remède dans les maladies où l'adynamie dominait. La pharmacopée universelle de Paris incluait 164 vins. C'est dire que les médecins étaient des alcoolo-thérapeutes (efficaces). Le vin était aussi considéré comme un aliment, une bouteille étant presque l'équivalent de cinq cent grammes de viande de bœuf. En 1931, dans un livre de régimes Fiessinger écrit : «Rappelons-nous que si ceux qui se livrent à des abus excessifs meurent souvent jeunes, ceux qui suivent tout de suite pour le grand départ sont des buveurs d'eau. Les consommateurs modérés de vin, ce sont eux qui détiennent le palme de longévité». Sans doute, ceux qui savent goûter le vin savent goûter la vie. Devant les méfaits sociaux de la consommation croissante de spiritueux et après l'apparition des mouvements de tempérance, les alcools forts ont été distingués des «boissons hygiéniques» (bière et vin), distinction encore présente chez les patients (« docteur, je ne bois pas d'alcool, je ne prends que de la bière »). «Le vin chasse l'alcool», aphorisme du XIX<sup>e</sup> siècle était admis par les médecins catholiques des pays producteurs vinicoles. En 1930, le ministre de l'Instruction publique en France recommandait, avec l'appui d'illustres professeurs de médecine, aux maîtres de l'enseignement primaire d'expliquer la valeur biologique et hygiénique du vin, le meilleur médicament contre l'alcoolisme.



Ce n'est qu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle que l'alcool devient un problème médical et que sa toxicité chronique est reconnue. «Alcoholismus chronicus» est publié en 1849 par Huss, clinicien suédois qui décrira par exemple la polynévrite alcoolique. La neurotoxicité de l'alcool (et ses aspects psychiatriques) sera la première reconnue : 1813 *delirium tremens* – 1881 encéphalopathie de Gayet-Wernicke – 1889 syndrome de Korsakoff. En ce siècle où les maladies infectieuses dominent, les critères de causalité sont inconnus et les premiers (critères de Koch) concerneront les infections. La cirrhose illustre le problème. Laennec a décrit cliniquement et histologiquement la cirrhose mais ne l'a pas attribuée à l'alcool. L'association alcool-cirrhose sera controversée jusqu'à la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle où l'apparition des statistiques médicales et de l'épidémiologie permettront à Pequignot d'établir formellement et de préciser ce lien de causalité. L'étiologie alcoolique de la pancréatite chronique et sa relation avec la pancréatite aiguë a été bien étudiée par Sarles il y a 50 ans. En 1968, P. Lemoine a décrit le syndrome d'alcoolisation foetale, qui a pour corollaire l'abstinence complète recommandée aux femmes enceintes.

L'histoire de l'absinthe, concentre tous les aspects et les problèmes de l'alcool. L'absinthe est extraite d'une plante : *Arthémisia absinthum* (NB: *Arthemisia anuum* contient un composé à l'origine de l'artémisine, antimalarique). Des extraits ont été utilisés par les Égyptiens (papyrus d'Ebers), par Dioscoride comme vermifuge, au Moyen-Age comme remède contre la fièvre et

fortifiant (Hildegarde Von Bingen). Au XIX<sup>e</sup> siècle, la distillation réalisée par Pernod a permis la liqueur d'absinthe qui s'est répandue entre autres dans les milieux artistiques à cause de son aspect psychostimulant : Musset, Maupassant, Verlaine, Baudelaire, Rimbaud, Apollinaire. Le rituel consistait à mettre au fond d'un verre un peu de liqueur de couleur verte, de mettre un sucre dans une cuillère percée et de laisser couler un peu d'eau sur le sucre qui diluait ainsi l'absinthe et en cachait le goût amer. En 1913, la production française était de 50 millions de litres. Mais le remède contenait un poison : la tuyone, un puissant neurotoxique. L'absinthe a été interdite en France en 1915 : la « fée verte » était devenue sorcière. C'est le seul exemple de prohibition réussie... et justifiée.



Alors, abstinence... et prohibition ou tempérance ? Au XIX<sup>e</sup> siècle apparaissent les mouvements de tempé-

rance, d'abord aux USA et en Grande-Bretagne, ensuite en France où l'alcool est considéré comme une cause de dégénérescence et accusé d'avoir contribué à la défaite de 1870 face aux Prusses et aux excès des Communes. Aux Etats-Unis, le mouvement anti-alcool finira par obtenir un XVIII<sup>e</sup> amendement à la Constitution, proclamant en 1920 la prohibition totale de l'alcool. Dans un premier temps, les effets positifs dominent : chute des hospitalisations pour alcoolisme, réduction de l'incidence de la cirrhose mais les effets négatifs suivent : fabrication d'alcools frelatés encore plus toxiques – fraude et contrebande (c'est la période d'Al Capone). La prohibition sera révoquée en 1933.

L'alcool n'est pas le seul exemple de « pharmakon » : médicament et poison suivant la dose, suivant l'usage. Fin du XIX<sup>e</sup> siècle, l'héroïne a été synthétisée par Bayer comme antitussif avant d'être bannie comme remède et considérée parmi les poisons, parmi les drogues. La morphine, et d'autres opioïdes de synthèse, comme le fentanyl, analgésiques puissants sont à l'origine d'une épidémie de décès aux USA : plus de 100.000 décès annuels.

Alors, l'alcool, remède ou poison ? C'est peut-être un remède (non médical) dans la mesure, certainement un poison dans la démesure. Dans un article publié en août 2018 dans le *British Medical Journal*, une étude prospective de près de 10 000 personnes évalue le risque de démence, augmenté chez ceux qui consomment plus de 14 doses d'alcool par semaine, mais aussi chez les abstinents : effet protecteur de petites doses ? Une autre étude d'août 2018, dans le *Lancet*, revoit plusieurs centaines de publications et estime que les risques pour la santé sont toujours présents et proportionnels à la dose et donc commencent avec un verre !

L'alcool est resté un médicament ... externe, un désinfectant. La solution hydro alcoolique, popularisée par Didier Pittet, infectiologue suisse, Semmelweys moderne (au XIX<sup>e</sup> siècle Semmelweys a montré que le lavage des mains réduisait la mortalité dans les maternités), a épargné des millions d'infections nosocomiales dans les hôpitaux, et probablement de nombreuses vies lors de la pandémie virale récente.



## « Noé planta la vigne et s'enivra » (Genèse 9:20)

*Chantal Daumerie*

L'alcool est vieux comme le monde ...

Rien de surprenant à ce que les artistes, en tout domaine, s'y soient adonnés ou qu'ils en aient dénoncé la nocivité.

L'art pictural n'est pas en reste... : « Les buveurs » de Vincent Van Gogh, « A la Mie » de Toulouse Lautrec ou « La buveuse d'absinthe » de Picasso en sont quelques brillants exemples.

Ce jour, j'ai retenu à votre attention la remarquable huile sur toile (92cm/68.5 cm) intitulée « L'absinthe » ou encore « Dans le café », conservée au musée d'Orsay, chef d'œuvre d'Edgard Degas. Impressionniste illustre, Degas fut remarqué pour ses productions représentant la vie parisienne, ses scènes de danseuses, ses chevaux, sa vie profonde, parfois misérable.

La scène de l'Absinthe (1875-1876) se déroule au café de la Nouvelle Athènes, place Pigalle, repère des impressionnistes du moment.

Dans cette scène, deux personnages : une femme, l'actrice Ellen Andrée, et un homme, le peintre sculpteur Marcel Desboutin. Pour l'anecdote, retenons que le tableau entacha la réputation des deux personnages et que Degas dû officiellement préciser qu'ils n'étaient pas « alcooliques » !!!

Le tableau dégage une atmosphère lugubre, soulignée par les tons sourds des gris, des marrons, des noirs. L'intention de l'artiste est claire : sensibiliser le



public aux méfaits de l'alcoolisme et à la détresse humaine qui en découle. À l'époque, l'absinthe, surnommé « fée verte », en fonction de sa couleur était très (trop) couramment consommée pour ses effets hallucinogènes dus à la présence de thuyone, substance toxique de l'armoise.

Auriez-vous, vous aussi, goûté à cet alcool prisé par de si nombreux artistes, leur ouvrant les chemins étonnants de leur art à l'écoute inspiratrice de leurs muses respectives ?

Et si nous imaginions, ne fût-ce qu'un instant, que ce fût le cas...Le flacon vide sur la table en atteste !

Quelques hallucinations vous mèneraient dans un monde où la raison cède le pas... et le génie de l'artiste prend son vol : déséquilibre global du tableau où les personnages sont décentrés, journal semblant déstabilisé, signature de l'artiste trop rapidement ébauchée, absence de pieds aux tables qui semblent soumises à une lévitation présumant celle qui agitent les esprits....

Force de l'impressionnisme qui invite au laisser aller pour mieux percevoir. Degas part du réel pour le transcender et nous emmène vers ce je ne sais quoi d'essentiel de notre paradoxale humanité.

Être sociable doté de parole, parfois addict à l'alcool, l'être humain recherche l'isolement ... ou subit la solitude. Alcool et parole seraient-ils des marqueurs de notre espèce ?

Paradoxe de la solitude plus cruelle encore lorsqu'elle est vécue en présence d'êtres qui se côtoient mais qui n'ont plus rien à se dire. Incommunicabilité des êtres ? .... Ici on ne se regarde plus, Monsieur, ici, on n'a plus de prévenance, Monsieur... On boit pour oublier .... La tristesse des visages est saisissante.

Les âmes semblent se dévoiler, à peine.... Le secret est lourd.

Regardez ces visages quelques instants ... impressions ineffables et bouleversantes, les mots sont faibles. La parole, qui pourrait donner sens, serait-elle perdue ? Il est des circonstances de la vie où les mots sont pesants...

Mais n'êtes-vous pas, comme professionnels de la santé, ébranlés, et désireux d'aider ... cette aide si délicate à apporter à nos patients pour lesquels l'alcool a paru répondre à leurs attentes, légitimes ou non ?

## Fête alcool, un duo indissociable

Maurice Einhorn

Il est une question en rapport avec l'alcool qu'on ne se pose pas fréquemment : pourquoi faut-il que fête ou événement heureux riment toujours avec alcool ? Des innocentes coupes de champagne aux beuveries des étudiants entamant leur cursus universitaire, celui qui se contente d'un verre d'eau minérale au restaurant peut être regardé avec mépris, comme un trouble-fête



C'est récemment Léa Salamé, vedette incontestée des médias audiovisuels, qui a soulevé le lièvre en lançant à Artus sur le plateau de « *Quelle époque !* », qu'il était « *devenu chiant* » en arrêtant de boire et de fumer ! ». Il faut dire que la journaliste a provoqué un véritable tollé, comme le rapporte *Europe 1*, même la vedette du PAF a précisé après ces réactions négatives que « *ce n'était en aucun cas une apologie de l'alcool* ». D'autres journalistes ont, au contraire, défendu Léa Salamé.

Le phénomène n'a cependant rien de nouveau

En réalité, rappelle *fil santé jeunes*, « *depuis la nuit des temps fête et alcool font la paire. Déjà dans la Grèce antique, Dionysos le dieu du vin, de l'ivresse est associé à la fiesta. Son culte est synonyme de fantaisie, de joie lors de fêtes dionysiaques. Sous la Rome antique, Dionysos devient Bacchus. On fête alors les bacchantes en l'honneur de ce dieu. Elles sont parfois le théâtre de véritables orgies et transgressions* ».

Le Pr de Timary (lire l'Interview supra), chef de service de Psychiatrie adulte aux Cliniques universitaires Saint-Luc, explique de son côté qu'en pratique, les grands noceurs commencent par boire de l'alcool sans s'enivrer et continuent ensuite avec un psychostimulant, de type ecstasy ou speed, ce qui va leur permettre de faire durer la fête. Tout ceci est pratique courante, notamment dans les rave-parties. S'en tenir à l'alcool, pendant une rave-party, par exemple, qui peut durer jusqu'à huit heures, n'est pas faisable, ce que savent parfaitement ceux et celles qui y participent.



**GROUPE D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTÉ (G)HMS(S)**

**GESCHIEDENISGROEP GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSZORG (GGG)**

**HISTORY GROUP MEDICINAL AND HEALTHCARE H(G)MH(C)**

Groupe de contact F.R.S – FNRS

Avec la collaboration de Hospitium et du CEHPM



QUATRIÈME COLLOQUE

## **D'une épidémie à l'autre**

Le Samedi 12 octobre 2024  
À l'Hôpital Notre Dame à la Rose  
Place Alix de Rosoit, 7860 Lessines

- |       |   |
|-------|---|
| 09.30 | Accueil   |
| 09.40 | DR JEAN GOENS - <b><i>Du chancre à l'angoisse de l'hérédosyphilis</i></b>                                     |
| 10.10 | MME ILONA DAUWE - <b><i>Plus meurtrière que la guerre : La grippe espagnole</i></b>                           |
| 10.40 | Pause café  |
| 10.50 | DR YVES VAN LAETHEM - <b><i>SARS-CoV-2, humble point de vue du cockpit</i></b>                                |
| 11.20 | MRS PIERRE BRIMBERT ET AYMERIC JOURQUIN - <b><i>La pandémie la plus terrible de l'histoire : La peste</i></b> |
| 12.30 | Lunch   |
| 14.00 | MME CAMILLE HOLVOET - <b><i>En parcourant le musée, la peste à Lessines</i></b>                               |

### **Inscription obligatoire**

Par versement de 35€ (entrée, café, lunch, visite)

Au compte BE03 3631 3487 3284 (au nom de Franz Philippart)

Communication : COLL 12/10

Contact : franzphilippart@yahoo.fr



Jusqu'à **2cp**  
au petit-déjeuner<sup>1</sup>

# UNI DIAMICRON<sup>®</sup> 60mg

## La force de l'expérience

## pour les diabétiques de type 2

HbA1c<sup>2</sup>

8.0%

7.5%

<7%

1. RCP 2. Adapté de American Diabetes Association. Diabetes Care 2018 ; 41 (Suppl1) : S55-S64.

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces : « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée : Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonurilure à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : Sujets âgés : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Insuffisance rénale : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie : - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse), il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. CONTRE-INDICATIONS : Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 aux autres sulfonurilures, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (voir rubrique 4.5), - d'allaitement (voir rubrique 4.6). EFFETS INDESIRABLES : Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : l'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérurgiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris. • Eruptions cutanéo-muqueuses : rash, pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique et maladies auto-immunes bulleuses), et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). • Troubles hématologiques : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompt le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vascularite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES : la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. SURDOSAGE\* : les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES\* : UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonurilure qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires dépendantes. PRÉSENTATIONS\* : boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: BE354137. MODE DE DELIVRANCE: Sur prescription médicale. DATE D'APPROBATION DU TEXTE: 02/2020.



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 attestera 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](http://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](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)



Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

## GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

### ARTICLE SUBMISSION

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

**It will certify that all authors have validated and approved the submitted version of the article.**

### PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage. Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

### ARTICLES

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

The text is to be typed in 1.5 line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 200 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article teach us? (Que nous apporte cet article ?)

## GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a "Practical Recommendations" insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.  
*NB: images taken from the internet will not be of good quality.*
- Author contact details  
Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).  
For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports  
Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

### REFERENCES

Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article) are to be numbered by order of appearance in the text.

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

*References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.*

### COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

### PROTECTING PATIENT PRIVACY

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

### CONFLICTS OF INTEREST

Any conflicts of interest must be reported at the end of the text.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)



Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed to Professor C. Hermans  
Editor-in-chief  
of Louvain Médical

Louvain Médical  
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
B-1200 Brussels  
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted via the website <https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact  
Isabelle Istasse  
Editorial manager  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

# 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](mailto:info@cremerconsulting.com)

Une première en Belgique

# Certificat d'Université en Anthropologie Médicale et de la Santé UCAMS

SAVE THE DATE

## Un programme innovant pour celles et ceux qui souhaitent enrichir leur pratique médicale !

Ce programme s'adresse à tou-te-s les professionnel-le-s de la santé désireux-euses de comprendre les interactions entre culture, société et pratiques médicales. Il permet d'intégrer l'approche anthropologique dans vos pratiques, d'explorer les diversités socio-culturelles influençant la santé et la maladie, afin d'adapter les soins aux besoins individuels et aux valeurs des patient-e-s.

Cette formation offre un cadre complet pour explorer les défis socio-culturels contemporains en matière de soins de santé. Elle permet de mieux comprendre et situer les patient-e-s dans leur cadre de vie, ainsi que de personnaliser les soins en fonction des contextes individuels.



Infos et inscriptions

### Les responsables académiques

Prof. C. Minguet (CAMG)

Prof. O. Servais (Doyen ESPO)

### Coordinateur

Ph. Bonneels

## Concrètement

Le certificat s'étale sur une année académique, pour un total de 15 crédits ECTS. Le programme se divise en :

### 6 conférences théoriques

les jeudis de 20h à 22h

### 6 séminaires d'approfondissement

les vendredis de 14h à 17h

### 6 séances de pratique anthropologique

les vendredis de 14h à 17h

Les conférences du jeudi sont disponibles à la carte et accréditées INAMI.

## Rejoignez-nous pour l'une de nos séances d'information

### Le 19 juin 2024, de 20h à 22h

Salle Leclerc 93, Place Montesquieu,  
Louvain-la-Neuve

### Le 19 septembre 2024, de 20h à 22h

Salle Gerty Cori, CAMG, Tour Laennec,  
Woluwe-Saint-Lambert

## Séance inaugurale

Le 3 octobre 2024 à 20h

Louvain-la-Neuve

Pour plus d'informations, suivez-nous sur les réseaux sociaux ou contactez-nous !



CAMG - Centre Académique de Médecine Générale de l'UCLouvain



anthropo-med@uclouvain.be