

**FÉVRIER 2020**

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



**INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2019**

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► 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. SCHRÖDER

► 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. HARVENG †

► 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. MALOTEAUX,  
A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

|               |             |                |
|---------------|-------------|----------------|
| ► M. BAECK    | Fr. HOUSIAU | A. PASQUET     |
| O.S. DESCAMPS | C. MINGUET  | J.M. MALOTEAUX |
| 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 110 € ;  
pensionnés : 55 € ; étudiants et macs : 55 € (TVAC)
- **site Internet + app' mobile ios et Android** : 95 € (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>re</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

Mikael Damkier - Fotolia.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

FÉVRIER 2020

## INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2019

### ÉDITORIAL

52

#### Mobilisation pour l'innovation

Cedric Hermans

### CARDIOLOGIE

53-55

#### Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie coronaire chronique

Agnès Pasquet

### CHIRURGIE CARDIO-THORACIQUE

56-60

#### La chirurgie robotique cardiaque

Emiliano Navarra

#### La chirurgie robotique thoracique

Valérie Lacroix

### CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

61-67

#### Utilisation de CT-Scan 3D pour la planification des prothèses d'épaule

Nathalie Pireau, Jean-Emile Dubuc

#### Planification tridimensionnelle et reconstruction complexe du coude

Xavier Libouton, Olivier Barbier

#### Correction des scolioses par modulation de croissance. État des lieux

Simon Vandergugten, Philippe Mahaudens, Nadia Irda,  
Ludovic Kaminski, Xavier Banse, Pierre-Louis Docquier, Vincent Cunin

# SOMMAIRE

FÉVRIER 2020

## ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

68-70

### Radiofréquence guidée sous échodopie : une alternative séduisante pour le traitement de l'insulinome bénin localisé

Raluca Maria Furnica, Ivan Borbath, Bernard Vandeleene, Dominique Maiter, Pierre Deprez

## GÉRIATRIE

71-77

### LA DÉPRESCRIPTION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

#### Le point de vue du patient et de ses proches

Catherine Péteïn, Stefanie Thevelin

#### Le point de vue du professionnel

François-Xavier Sibille, Ariane Mouzon

#### L'exemple d'une classe médicamenteuse : les agonistes des récepteurs aux benzodiazépines (BZRA)

François-Xavier Sibille, Perrine Evrard

#### La déprescription chez les personnes âgées résidents en maison de repos

Perrine Evrard, Anne Spinewine

#### Les patients âgés en fin de vie

Marie de Saint-Hubert, Anne Spinewine

## GYNÉCOLOGIE

78-80

### Les avancées en matière de préservation de la fertilité chez la femme

Camille Hossay, Marie-Madeleine Dolmans

## HÉMATOLOGIE

81-96

DE L'IMMUNOTHÉRAPIE, LE NOUVEAU GRAAL AUX NOUVEAUTÉS EN ALLOGREFFE  
DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

### Immunothérapie en Hématologie, le nouveau Graal ?

Marie-Christiane Vekemans, Sarah Bailly

### Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : quoi de neuf ?

Xavier Poiré, Nicole Straetmans

## HÉMOSTASE

97-105

### Les nouveaux traitements de l'hémophilie

Cédric Hermans

## HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE ET CHIRURGIE DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

106-113

### L'acide obéticholique comme traitement pharmacologique pour les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique fibrosante : des résultats intermédiaires prometteurs

Nicolas Lanthier, Yves Horsmans

### Le tofacitinib (Xeljanz®) : nouveau traitement dans la rectocolite ulcéro-hémorragique

Olivier Dewit

### L'hépatite E en 2019

Géraldine Dahlqvist

### Endoscopie de l'intestin grêle en 2019

Tom Moreels

### Mise en route du projet UCL-ALDAPT : étude clinique évaluant la validité d'une procédure chirurgicale d'hépatectomie totale en 2 temps associée à une greffe auxiliaire par donation vivante

Laurent Coubeau

## NÉPHROLOGIE

114-118

### **Mener à bien une grossesse grâce à l'hémodialyse intensive à domicile : un nouvel espoir pour les femmes en insuffisance rénale sévère**

Eric Goffin, Sophie Coche, Laura Labriola, Corine Hubinont

### **Les nouveaux chélateurs du potassium**

Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Anne-Catherine Pouleur, Laura Labriola, Michel Jadoul

## NEUROLOGIE

119-129

### **La neurologie : nouveautés diagnostiques et thérapeutiques 2019**

Adrian Ivanoiu

### **Céphalées : nouveautés thérapeutiques en 2019**

Marianne de Tourtchaninoff

### **Comment la mort subite liée à l'épilepsie (SUDEP) façonne la recherche et développement dans le domaine de l'épilepsie**

Susana Ferrao-Santos

### **Les neuropathies paranodales/nodales chroniques à anticorps IgG4 et CIDP**

Peter Y. K. Van den Bergh

### **Nouveaux biomarqueurs IRM pour le diagnostic et le pronostic de la sclérose en plaques**

Pietro Maggi

### **Les messages électroniques pour dépister la maladie d'Alzheimer**

Bernard Hanseeuw, Louise-Amélie Cougnon, Olga Seminck

### **Utilisation de l'échographie dans les polyneuropathies**

Nicolas Dubuisson

# SOMMAIRE

FÉVRIER 2020

## ONCO-GYNÉCOLOGIE PELVIENNE

130-139

### Chimiothérapie hyperthermique intrapéritoneale (CHIP) dans les cancers avancés de l'ovaire

Mathieu Luyckx, Jean-Francois Baurain, Filomena Mazzeo, Jean-Luc Squifflet

### Place de la lymphadénectomie dans le cancer de l'ovaire

Mathieu Luyckx, Jean-Luc Squifflet

### Inhibiteur PARP en première ligne des cancers avancés de l'ovaire

Violette Warzée, Mathieu Luyckx

## OTOLOGIE

140-142

### Nouveautés 2019 en Otologie : élargissement des critères de remboursement des implants cochléaires

Anaïs Grégoire, Monique Decat, Daniele De Siati, Naïma Deggouj

## PNEUMOLOGIE

143-148

### LA PNEUMOLOGIE À L'ÈRE DE LA MÉDECINE 4P

#### Asthme sévère

Charles Pilette

#### Pneumopathies infiltrantes diffuses

Antoine Froidure

#### La thérapie ciblée dans le cancer du poumon : de petits pas pour de grands malades

Audrey Hanson, Thierry Pieters

## UROLOGIE

149-154

### Phase de remplissage : focus sur l'hyperactivité vésicale

Emilie Delchambre, Marie-Camille Guerin, François Hervé

### Phase de vidange : focus sur les dysuries non obstructives

François Hervé

### Nycturie

François Hervé

## INNOVATIONS 2019

### CARDIOLOGIE

Agnès Pasquet

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 53-55*

La maladie coronaire représente une part importante des maladies cardiaques et sa prise en charge nécessite des thérapeutiques adaptées. Les nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) sur la maladie coronaire présentent celle-ci comme un continuum et proposent de nouveaux protocoles pour le diagnostic ou les traitements antithrombotiques.

### CHIRURGIE CARDIO-THORACIQUE

Emiliano Navarra, Valérie Lacroix

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 56-60*

La chirurgie cardio-thoracique mini-invasive a été développée pour réduire la lourdeur liée aux approches de la chirurgie cardio-thoracique conventionnelle. La chirurgie robotique, dernière évolution de la chirurgie mini-invasive améliore le champ de vision peropératoire grâce à des caméras 3D ultra-performantes permettant une immersion complète du chirurgien dans le champ chirurgical. La précision du geste chirurgical est également améliorée grâce à la plus grande amplitude de mouvement des instruments et une dextérité extrêmement fine. De plus, le confort du chirurgien est également amélioré grâce à une ergonomie optimisée à la console.

La chirurgie robotique est utilisée pour plusieurs pathologies en chirurgie cardiaque, principalement pour la chirurgie mitrale mais également pour la chirurgie coronarienne, la chirurgie de la valve tricuspide, des pathologies congénitales comme la communication inter-auriculaire et pour des résections de tumeurs intra-cardiaques. Elle est également utilisée en chirurgie thoracique pour les résections pulmonaires, curages ganglionnaires et tumeurs médiastinales.

### CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

Xavier Libouton, Nathalie Pireau, Simon Vandergugten, Vincent Cunin, Jean-Emile Dubuc, Philippe Mahaudens, Nadia Irda, Maïte Van Cauter, Ludovic Kaminski, Karim Tribak, Dan Putineanu, David Mathieu, Daniel Morcillo, Loïc Thoreau, Alin Sirbu, Vincent Druetz, Thomas Schubert, Jean-Cyr Yombi, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Emmanuël Thienpont, Olivier Barbier, Olivier Cornu

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 61-67*

L'année 2019 nous amène à évoquer trois thématiques : l'apport de l'imagerie 3D dans la planification des arthroplasties de l'épaule, la reconstruction articulaire du coude par greffe ostéoarticulaire taillée en miroir et enfin la chirurgie de la scoliose par modulation de croissance, sans fusion vertébrale.

La pathologie de l'épaule est une des plus fréquentes du système locomoteur, touchant environ la moitié de la population. L'arthrose gléno-humérale, quelle que soit son étiologie, peut justifier le recours à un remplacement prothétique. Le devenir de ces implants n'atteint cependant pas le taux de survie des implants prothétiques de la hanche et du genou. La sévérité des pertes osseuses, particulièrement au niveau de la glène de l'omoplate, et la difficulté d'orienter avec précision les implants rend compte pour une bonne part d'échecs fréquents et trop précoces. La planification de la chirurgie à l'aide d'un logiciel de planification à partir de reconstructions 3D scanner permet d'anticiper ces problèmes et d'établir une stratégie chirurgicale adaptée.

Le devenir des arthroplasties du coude dans le temps reste limité, particulièrement chez le sujet jeune et actif. L'utilisation d'une reconstruction ostéochondrale permet de postposer le recours à l'arthroplastie de plusieurs années. Cette chirurgie difficile par la nécessité d'une congruence articulaire parfaite est actuellement rendue possible par l'usage d'une planification en miroir à partir de l'articulation saine et la sélection de l'allogreffe la plus appropriée sur base de l'imagerie scanner. La chirurgie est rendue possible par la mise à disposition du chirurgien de guides de coupe pour l'articulation lésée et l'allogreffe, assurant la correction avec exactitude, conformément à la planification préopératoire.

La scoliose atteint principalement une population jeune et tend à s'aggraver avec la croissance. Jusqu'à présent, la chirurgie visait à rétablir l'équilibre sagittal du rachis en bloquant les segments osseux afin de prévenir toute nouvelle déformation. Cette stratégie concentrait les contraintes sur les segments du rachis laissés libres de l'instrumentation et de la fusion osseuse avec potentiellement des pathologies discoradiculaires secondaires dans ces niveaux. Le concept d'utiliser la croissance résiduelle du rachis pour corriger la déformation a été récemment introduit. Plutôt que de bloquer définitivement la colonne, le matériel est positionné pour freiner la croissance du côté de la courbure et laissé le côté concave poursuivre celle-ci et corriger la déformation. Il s'agit de la modulation de croissance. Dans cette configuration, la colonne n'est plus bloquée et conserve sa souplesse.

## ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

Raluca Maria Furnica, Ivan Borbath, Bernard Vandeleene, Dominique Maiter, Pierre Deprez

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 68-70*

Une nouvelle technique innovante, la radiofréquence (RF) guidée sous échoendoscopie, représente potentiellement une alternative nettement moins invasive pour le traitement radical d'un insulinome bénin. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, depuis juin 2018, nous avons pu traiter quatre patients avec insulinome bénin localisé par RF guidée sous échoendoscopie avec une sonde Starmed (Taewong). Dans tous les cas, l'efficacité du traitement a été immédiate, en général dès la fin de l'ablation.

L'insulinome constitue probablement la meilleure indication d'ablation par radiofréquence pancréatique guidée par échoendoscopie, du fait de la petite taille de ces tumeurs endocrines, du caractère exceptionnel de leur transformation maligne métastatique, et de la facilité et relative innocuité de la technique d'ablation.

## GÉRIATRIE

François-Xavier Sibille, Catherine Péteïn, Perrine Evrard, Ariane Mouzon, Stefanie Thevelin, Marie de Saint-Hubert, Anne Spinewine

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 71-77*

La déprescription est le processus d'arrêt, de diminution ou de conversion d'une médication inappropriée, supervisé par un professionnel de la santé, qu'il soit médecin, pharmacien ou infirmier, dans le but d'améliorer la santé et de réduire les coûts. Cette démarche est devenue un sujet majeur de la prescription (appropriée), particulièrement chez le patient âgé et le patient en fin de vie.

Si la sécurité et les bénéfices globaux sont communément acceptés, sa mise en œuvre en pratique clinique ouvre encore de nombreuses pistes de recherche. Cet article abordera dans un premier temps le point de vue des acteurs : les patients, leurs proches ainsi que les professionnels de santé. Nous présenterons ensuite les données probantes concernant une classe médicamenteuse fréquemment évoquée pour ses effets secondaires, les agonistes des récepteurs aux benzodiazépines (BZRA). Enfin, les cas particuliers des personnes âgées résidant en maison de repos et des patients en fin de vie seront abordés.

## GYNÉCOLOGIE

Camille Hossay, Marie-Madeleine Dolmans

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 78-80*

En 2019, de belles avancées ont été faites en matière de préservation de la fertilité chez les femmes. Nos recherches au laboratoire de gynécologie se sont principalement concentrées sur l'amélioration de la cryopréservation et transplantation de tissu ovarien, ainsi que sur le développement de l'ovaire artificiel.



## HÉMATOLOGIE

Xavier Poiré, Nicole Straetmans, Sarah Bailly, Marie-Christiane Vekemans

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 81-96*

Cet article consacré aux innovations en onco-hématologie met à l'honneur les succès de l'immunothérapie et les défis actuels de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le traitement des hémopathies malignes a, de tout temps, été dominé par le recours à la chimiothérapie ou la radiothérapie. La découverte des bases cytogénétiques et moléculaires de ces maladies a ouvert la voie des thérapies ciblées, et plus récemment, la meilleure compréhension des interactions complexes existant entre le système immunitaire d'un patient et d'éventuelles cellules tumorales voit éclore le domaine de l'immunothérapie, avec le développement des CAR-T, BiTEs, immunoconjugués et 'checkpoint inhibitors'. Mais l'idée d'exploiter le système immunitaire du patient pour tenter de contrôler sa pathologie tumorale n'est pas un concept récent, puisque la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques se base sur ce principe en utilisant les lymphocytes T du greffon pour éliminer les cellules tumorales du receveur.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste quant à elle, à ce jour, un pilier des armes thérapeutiques en hématologie, et de nombreuses recherches tentent d'en améliorer les résultats. Afin de réduire le risque de rechute sans augmenter la toxicité, les conditionnements à toxicité réduite deviennent un nouveau standard. La maladie du greffon contre l'hôte serait mieux prévenue par l'administration de cyclophosphamide post-greffe. Enfin, bons nombres de rechutes post-greffe sont la conséquence d'un échappement immunitaire et une meilleure compréhension de leurs mécanismes ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## HÉMOSTASE

Cédric Hermans

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 97-105*

Le traitement actuel de l'hémophilie est substitutif. Il repose sur l'administration intraveineuse plusieurs fois par semaine de concentrés de facteurs VIII (FVIII) ou IX (FIX), issus du plasma ou produits par biotechnologie. Ce traitement préventif des saignements est contraignant, coûteux, ne permet qu'une correction transitoire et partielle du déficit et est associé au risque de développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs).

Des concentrés de FVIII et FIX dotés d'une plus longue demi-vie, un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'action du FVIII et diverses stratégies modifiant la régulation physiologique de la coagulation et administrés par voie sous-cutanée représentent de nouvelles options de traitement, validées ou en cours d'évaluation. Les résultats préliminaires des études de thérapie génique semblent également très prometteurs.

Ces développements offrent aux patients hémophiles de nouvelles perspectives de traitement sinon de guérison que cet article se propose de revoir.

## HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE ET CHIRURGIE DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Géraldine Dahlqvist, Bénédicte Delire, Olivier Dewit,  
Laurent Coubeau, Yves Horsmans, Nicolas Lanthier, Tom Moreels

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 106-113*

Concernant respectivement 30% et 3% de la population belge, la stéatose hépatique et sa forme sévère, la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), constituent un véritable problème de santé publique. Il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique dans le domaine de la NASH. Néanmoins, l'acide obéticholique a montré des résultats encourageants dans une étude de phase 3 et représente dès lors une éventuelle future option thérapeutique. Dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le tofacitinib (Xeljanz®) est remboursé depuis septembre 2019 en cas d'échec d'un traitement de première ligne dans la rectocolite ulcéro-hémorragique. Il vient ainsi élargir l'arsenal thérapeutique de cette maladie et offre de nouvelles perspectives aux patients qui en sont atteints. Encore peu connu il y a une dizaine d'années, le virus de l'hépatite E bénéficie d'un regain d'intérêt depuis peu. En Europe et plus particulièrement en Belgique, le génotype 3 est responsable de la majorité des cas. Une infection par le virus de l'hépatite E doit être recherchée devant toute hépatite aiguë. L'atteinte peut être plus sévère dans deux sous-populations : les patients souffrant d'une hépatopathie chronique qui peut décompenser dans ce contexte et les patients immunodéprimés chez qui l'infection peut devenir chronique. L'année 2019 aura également été marquée par de grandes avancées dans le domaine de l'entéroscopie que ce soit grâce aux techniques permettant d'accéder au système biliopancréatique chez les patients présentant une altération de l'anatomie du tube digestif supérieur (bypass gastrique, ...) ou grâce à l'usage de l'entéroscopie spiralée motorisée. L'ensemble de ces techniques est utilisé aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Enfin, la dernière partie de cette revue sera consacrée à la transplantation hépatique et à l'étude clinique UCL-ALDAPT, dont l'objectif est d'évaluer la validité d'une procédure chirurgicale d'hépatectomie totale en 2 temps associée à une greffe auxiliaire par donation vivante.

## NÉPHROLOGIE

Eric Goffin, Sophie Coche, Laura Labriola, Corine Hubinont, Valentine Gillion,  
Nathalie Demoulin, Anne-Catherine Pouleur, Michel Jadoul

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 114-118*

L'année 2019 a enregistré plusieurs avancées importantes dans la prise en charge des maladies rénales. Dans cette édition nous avons choisi d'en évoquer deux. Le premier sujet concerne la possibilité pour une femme de mener à bien une grossesse alors qu'elle est traitée par hémodialyse. Le deuxième sujet concerne les nouveaux chélateurs du potassium et leur apport thérapeutique chez l'insuffisant rénal chronique.

La grossesse est un évènement rare chez les patientes en dialyse chronique, avec un risque accru de morbidité fœtale et maternelle. Une intensification du schéma de dialyse améliore significativement l'épuration des toxines urémiques et optimise le contrôle volémique. Des données récentes et notre expérience montrent qu'une grossesse est envisageable chez une patiente hémodialisée moyennant une intensification du schéma de dialyse, en particulier par hémodialyse à domicile, et un suivi obstétrical intensif ciblé.

L'hyperkaliémie est fréquente chez l'insuffisant rénal chronique, en particulier en cas de blocage de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), et peut être mortelle. L'efficacité limitée et la tolérance médiocre des résines échangeuses de potassium imposent souvent l'arrêt des bloqueurs de l'axe RAAS. Fort heureusement, l'arsenal thérapeutique s'enrichit de deux nouveaux chélateurs du potassium. L'un, le patiromère, est remboursé depuis peu dans le traitement de l'hyperkaliémie chronique, l'autre le cyclosilicate sodique de zirconium (SZC), est enregistré dans cette indication même si pas encore remboursé en Belgique. Nous revoyons l'efficacité et la tolérance de ces 2 molécules et discutons leur rôle en vue du maintien du blocage de l'axe SRAA, en particulier chez les patients insuffisants rénaux chroniques protéinuriques et /ou insuffisants cardiaques.

## NEUROLOGIE

Adrian Ivanoiu, Marianne de Tourtchaninoff, Susana Ferrao-Santos, Peter Y. K. Van den Bergh, Pietro Maggi, Bernard Hanseeuw, Louise-Amélie Cougnon, Olga Seminck, Nicolas Dubuisson

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 119-129*

L'année 2019 a enregistré une série d'avancées importantes dans le diagnostic et la prise en charge des maladies neurologiques. Dans cette édition nous allons indiquer les évolutions en cours, en les mettant dans leur contexte clinique. Comme le domaine est vaste, certains aspects seulement seront présentés plus en détail, selon leur signification clinique ou l'implication de notre équipe de neurologues de l'UCLouvain dans les recherches en question. Ainsi, nous allons faire le point sur les dernières directives en termes de diagnostic et de traitement de la migraine, sur le risque de mort subite chez les patients épileptiques et le diagnostic d'une neuropathie inflammatoire souvent méconnue mais susceptible de recevoir un traitement efficace. Certains de nos jeunes collègues cliniciens chercheurs vont faire connaître des pistes de recherche en cours sur l'imagerie de la sclérose en plaques, le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer et l'échographie comme moyen de diagnostic des neuropathies périphériques.

## ONCO-GYNÉCOLOGIE PELVIENNE

Mathieu Luyckx, Violette Warzée, Jean-François Baurain, Filomena Mazzeo, Jean-Luc Squifflet

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 130-139*

2018 et 2019 ont été des années prolifiques pour l'oncologie gynécologique pelvienne et, en particulier, les cancers de l'ovaire en termes de résultats de larges études prospectives randomisées. La première, parue dans le NEJM en Janvier 2018 par Van Driel *et al.* montre pour la première fois un bénéfice de la Chimiothérapie Hyperthermique IntraPéritonéale (CHIP) dans la prise en charge initiale des cancers avancés de l'ovaire ; bénéfice tant en termes de survie sans maladie que de survie globale sans pour autant augmenter de manière significative la morbi-mortalité de la chirurgie. La deuxième, parue également dans le NEJM en décembre 2018, montre le bénéfice incontestable des inhibiteurs de PARP (Olaparib) dans la prise en charge initiale des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire et ayant une mutation BRCA 1 ou 2. La troisième, parue en Février 2019 par Harter *et al.*, montre de manière assez surprenante que la lymphadenectomie systématique lors de la chirurgie de cytoréduction d'un cancer avancé de l'ovaire (Stade IIB-IV) n'apportait aucun bénéfice en termes de survie sans maladie et de survie globale, même dans le groupe ayant bénéficié de lymphadenectomie, la moitié des patientes avaient une atteinte ganglionnaire.

Enfin en septembre 2019, deux autres inhibiteurs de PARP testés dans la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire confirment leur intérêt indiscutable.

## OTOLOGIE

Anaïs Grégoire, Monique Decat, Daniele De Siat, Naïma Deggouj

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 140-142*

Les implants cochléaires sont utilisés depuis plus de 40 ans pour les enfants et adultes profondément sourds. En Belgique, leur coût important (+/- 20.000 €) est pris en charge par l'INAMI, de manière bilatérale jusqu'à 12 ans, et unilatérale au-delà. Depuis le 1er décembre 2019, les patients atteints d'une surdité sévère (seuils auditifs à partir de 70 dB) pourront également bénéficier d'un implant.

## PNEUMOLOGIE

Charles Pilette, Antoine Froidure, Audrey Hanson, Thierry Pieters

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 143-148*

La pneumologie est entrée dans l'ère de la médecine dite « 4P », c'est-à-dire une médecine préventive, personnalisée, prédictive et participative. La lutte contre le tabagisme et l'amélioration de la qualité de l'air sont indispensables à la prévention de la plupart des maladies respiratoires. Le résumé des innovations que nous proposons dans les domaines de l'asthme, du cancer bronchique et des pneumopathies interstitielles illustre les concepts de médecine prédictive et personnalisée. Désormais, les soins tiennent non seulement compte des caractéristiques observables (asthme avec polypose sinusienne, cancer non à petites cellules) mais aussi des mécanismes impliqués dans leur physiopathologie (éosinophiles dans l'asthme, expression de PD1/PD-L1 dans le cancer bronchique), concept qui sous-tend la notion d'endotype. Enfin, on propose au patient le traitement adéquat sur base de biomarqueurs.

Nous bénéficions également des avancées récentes de la génétique : outre la recherche des réarrangements prédictifs de la réponse à certaines chimiothérapies, la découverte des variants génétiques fréquents associés à la fibrose pulmonaire nous permettra de prédire son évolution, voire de prévenir son apparition en favorisant les mesures préventives au sein de groupes à risque. Enfin, l'inclusion des patients dans le processus de soin permet d'optimiser l'adhérence au traitement et le contrôle de la maladie, ainsi que – dans nos Cliniques universitaires – nourrir la recherche pour mieux comprendre et traiter demain.

## UROLOGIE

Emilie Delchambre, Marie-Camille Guerin, François Hervé

*Louvain Med 2020 ; 139 (02) : 149-154*

Les symptômes du bas appareil, motif fréquent de consultation Urologie, sont à l'origine d'une altération conséquente de la qualité de vie des patients avec un sentiment de honte menant à l'isolement social, favorisant la dépression. On note aussi un impact sur le sommeil, la productivité, l'activité sexuelle ou encore la santé mentale.

Ces symptômes correspondent à un mauvais fonctionnement du bas appareil urinaire (détrusor, le sphincter urinaire) et concernent la phase de remplissage, la phase mictionnelle, ou les deux.

2019 a été marquée par des données scientifiques démontrant l'effet de la toxine botulique au niveau du système nerveux central après son injection dans le détrusor, dans le cadre de la vessie hyperactive. Des nouvelles cibles thérapeutiques ont également été explorées. L'année écoulée a par ailleurs aussi montré l'importance des troubles psycho-comportementaux dans les dysuries non-obstructives et a amélioré les options thérapeutiques disponibles pour nos patients atteints de ce trouble. Enfin, la nycturie s'est vu offrir des recommandations multidisciplinaires de mise au point et prise en charge thérapeutique.

# INNOVATIONS 2019

## ÉDITORIAL

---

### MOBILISATION POUR L'INNOVATION

Au titre de rédacteur en Chef, je ne peux que me réjouir et me féliciter de partager avec vous cette 5ème édition de notre revue consacrée aux innovations.

Depuis plusieurs années, en effet, alimenté par le succès des éditions précédentes, le numéro de février du Louvain Médical offre une rétrospective des nouveautés de l'année précédente.

L'édition 2020 est particulièrement riche. En témoignent les 15 disciplines représentées, les 40 articles qui charpentent ce numéro spécial et surtout l'implication active de plus de 70 auteurs qui ont consacré le début de cette année à la rédaction d'articles de qualité.

Les articles sont divers, couvrent des disciplines variées, des horizons multiples. Ils sont riches en contenu et perspectives. Ils font le point sur des développements récents, qu'ils soient diagnostiques ou thérapeutiques. Ils mettent en évidence des innovations locales ou internationales.

Cette édition reflète aussi l'engagement actif et collaboratif de nombreux services et de multiples collègues animés par la motivation de partager leur expertise. Elle témoigne d'un énorme potentiel de mobilisation des équipes et des services pour un projet commun initié par le Louvain Médical.

Comme souligné dans un éditorial précédent, l'année 2020 sera pour le Louvain Médical celle de nombreux défis. Le succès de cette édition Innovations ne peut qu'encourager toutes celles et ceux qui, quotidiennement, s'investissent dans notre revue et son développement.

Au titre de lecteurs fidèles du Louvain Médical, je ne peux que vous inciter à diffuser ce numéro spécial, à le partager, à en faire connaître le contenu. Plusieurs articles devraient se prêter au débat, à la discussion et soutenir la vocation didactique de notre revue.

Dans la foulée de cette édition, je vous invite à soumettre, tout au long de l'année 2020, des articles divers, qu'ils concernent des innovations, des nouvelles lignes de conduite ou qu'ils soient inspirés par votre expertise quotidienne.

Cedric Hermans  
Rédacteur en Chef

# INNOVATIONS 2019 EN CARDIOLOGIE

---

La maladie coronaire représente une part importante des maladies cardiaques et sa prise en charge nécessite des thérapeutiques adaptées. Les nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) sur la maladie coronaire présentent celle-ci comme un *continuum* et proposent de nouveaux protocoles pour le diagnostic ou les traitement antithrombotiques.

Agnès Pasquet

**MOTS-CLÉS** ► Maladie coronaire, diagnostic, traitement anti thrombotique

## Recommendations of the European Society of Cardiology for diagnosis and management of chronic coronary disease

Coronary artery disease is one of the most prevalent diseases in cardiology, and patient care requires adapted treatment. The new guidelines of the European Society of Cardiology regarding coronary artery disease present coronary artery disease as a *continuum* and propose a new protocol for its diagnosis or antithrombotic therapy

### KEY WORDS

Coronary artery disease, diagnosis, antithrombotic treatment

## SOMMAIRE

---

Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie coronaire chronique

## CORRESPONDANCE

---

Pr. Agnès Pasquet  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Cardiologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie coronaire chronique

Ces nouvelles recommandations ESC présentent la maladie coronaire comme un *continuum* allant de la plaque d'athérome aux lésions coronaires jusqu'à l'insuffisance cardiaque ischémique. Cette évolution peut être émaillée d'accidents coronaires aigus (syndrome coronarien aigu) mais la plupart du temps l'atteinte sera stable (maladie coronaire stable). C'est pour insister sur le caractère chronique de la maladie coronaire que ces recommandations ont été appelées maladie coronaire chronique.

Ces recommandations identifient six scénarios cliniques les plus fréquemment rencontrés en clinique :

- le patient avec une suspicion d'atteinte coronaire c'est-à-dire qui présente des symptômes d'angor stable, et/ou de la dyspnée ;
- le patient présentant un premier épisode d'insuffisance cardiaque ou une dysfonction ventriculaire gauche chez qui on suspecte une origine ischémique ;
- les patients symptomatiques ou non qui ont présentés un syndrome coronarien aigu ou ont eu une revascularisation coronaire dans l'année ;
- les patients symptomatiques ou non dont le diagnostic ou la revascularisation coronaire date de plus d'un an ;
- les patients avec un angor et une suspicion de spasme coronaire ou une maladie des micros vaisseaux ;
- les patients asymptomatiques chez qui une atteinte coronaire est détectée lors d'un dépistage.

Ces schémas sont bien entendu susceptibles d'évoluer avec le temps chez une même personne.

La probabilité d'une maladie coronaire obstructive est influencée par la prévalence de la maladie dans la population et par les caractéristiques cliniques des patients (douleurs angoreuses typiques, atypiques, sexe, âge...). Ces recommandations présentent un nouveau calcul des probabilités *a priori* de maladie coronaire.

Les groupes avec une probabilité *a priori* > 15% sont ceux qui vont bénéficier le plus d'une mise au point non invasive pour

rechercher une maladie coronaire. Un bilan complémentaire ne sera proposé pour les groupes 5-15% que s'il existe des facteurs de risque complémentaires (diabète, dyslipidémie, antécédents familiaux...). Plusieurs études ont démontré que les patients avec une probabilité *a priori* < 15% avaient un pronostic favorable (risque annuel de mortalité cardiovasculaire ou d'infarctus < 1%).

### QUELLES SONT LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE CORONAIRE ?

Contrairement aux recommandations précédentes publiées en 2013, l'épreuve d'effort « simple » n'est plus proposée comme test de première ligne pour le dépistage de la maladie coronaire. L'imagerie fonctionnelle non invasive (c'est-à-dire l'épreuve d'effort avec scintigraphie, une échographie d'effort ou un test pharmacologique avec imagerie échographique ou scintigraphique) ou la réalisation d'un scanner coronaire sont recommandés en première intention pour le diagnostic de la cardiopathie ischémique chez les patients symptomatiques et chez qui une cardiopathie ischémique ne peut être exclue par l'évaluation clinique (classe I). Cette imagerie fonctionnelle sera aussi proposée si le scanner coronaire a montré une cardiopathie ischémique dont l'importance est incertaine ou si elle est non concluante (classe I).

L'épreuve d'effort « simple » reste recommandée pour l'évaluation de la tolérance à l'effort, des symptômes, la recherche d'arythmies, l'évaluation de la réponse tensionnelle et du risque d'événement cardiovasculaire (Classe I). Elle peut être proposée comme test alternatif pour confirmer ou infirmer la présence d'une maladie coronaire si les autres techniques ne sont pas disponibles (classe IIB) ou chez les patients sous traitement pour vérifier l'absence de symptômes (classe IIB).

Quoiqu'il en soit, le choix du test de diagnostic non invasif initial doit être guidé par le risque de maladie coronaire, les caractéristiques du patient qui influencent les performances

Figure 1. Probabilités *a priori* de maladie coronaire basées sur l'âge, le sexe et les symptômes établies à partir de données actuelles

|       | Typical |       | Atypical |       | Non-anginal |       | Dyspnoea* |       |
|-------|---------|-------|----------|-------|-------------|-------|-----------|-------|
| Age   | Men     | Women | Men      | Women | Men         | Women | Men       | Women |
| 30-39 | 3%      | 5%    | 4%       | 3%    | 1%          | 1%    | 0%        | 3%    |
| 40-49 | 22%     | 10%   | 10%      | 6%    | 3%          | 2%    | 12%       | 3%    |
| 50-59 | 32%     | 13%   | 17%      | 6%    | 11%         | 3%    | 20%       | 9%    |
| 60-69 | 44%     | 16%   | 26%      | 11%   | 22%         | 6%    | 27%       | 14%   |
| 70+   | 52%     | 27%   | 34%      | 19%   | 24%         | 10%   | 32%       | 12%   |

©ESC 2019



du test, expertise locale, et la disponibilité des tests.

Une coronarographie invasive peut être proposée d'emblée, chez les patients présentant une haute probabilité de maladie coronaire ou des symptômes sévères résistant au traitement médical ou encore un angor typique pour un faible niveau d'exercice (Classe I)

La coronarographie invasive avec évaluation fonctionnelle invasive doit être considérée (classe IIA) pour la confirmation du diagnostic de la maladie coronarienne chez les patients dont le diagnostic est incertain sur les tests non invasifs.

Il est important de noter que le scanner coronaire n'est pas recommandé (classe III) en cas de calcifications coronaires importantes, d'irrégularités du rythme cardiaque (une fréquence cardiaque régulière à  $\pm$  60-65/min est optimale pour l'imagerie) une obésité importante, une incapacité à coopérer avec les commandes d'apnée, ou toute autre condition rendent peu probable une bonne qualité d'image.

À signaler toutefois que la loi Belge est plus restrictive sur l'utilisation du scanner coronaire, puisqu'elle n'autorise le remboursement de cet examen («A.R. 5.4.2011» (en vigueur 1.6.2011) que sur prescription par un spécialiste en cardiologie et a) pour des patients présentant une «angine de poitrine» atypique, avec un «risque intermédiaire» selon les critères décrits dans les *European Society of Cardiology* (guidelines 2013) ; b) pour lesquels soit on ne peut pas tirer de conclusion claire des tests non invasifs antérieurs pour l'ischémie myocardique, ou soit la réalisation de tests non invasifs pour l'ischémie myocardique s'avère impossible ou contre-indiquée.

## THÉRAPIE ANTITHROMBOTIQUE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE MALADIE CORONAIRE CHRONIQUE

L'ajout d'un second antithrombotique à l'aspirine pour la prévention secondaire à long terme devrait être considéré (classe IIA) chez les patients présentant un risque élevé d'événements ischémiques (maladie multitrunculaire chronique, diabète, insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale chronique, infarctus récent, atteinte artérielle périphérique et sans risque élevé d'hémorragie. Ceci peut être proposé chez les patients en rythme sinusal ayant au moins un risque modérément accru d'événements ischémiques et sans risque élevé d'hémorragie (classe IIB).

Pour les patients en fibrillation auriculaire (FA), un anticoagulant oral direct (AOD) est recommandé (classe I) de préférence à un antagoniste de la vitamine K (AVK) lorsque les patients sont éligibles

Chez ces patients, dans le décours d'une angioplastie coronaire, éligible pour un AOD, il est recommandé d'utiliser les doses d'apixaban 5 mg 2X/j., dabigatran 150 mg 2X/j., edoxaban 60 mg 1X/j., ou rivaroxaban 20 mg 1X/j., de préférence à un AVK en combinaison avec le traitement antiplaquettaire (classe I).

Dans la même population, plusieurs recommandations spécifiques à la classe IIA sont prévues pour des traitements

antithrombotiques : lorsque le rivaroxaban est utilisé et que les risques d'hémorragie sont élevés que le risque de thrombose du stent ou d'accident vasculaire cérébral ischémique, la dose de rivaroxaban sera réduite à 15 mg 1X/j. pendant toute la durée de la prise de l'association à une simple ou une double anti agrégation plaquettaire. Pour le dabigatran dans les mêmes circonstances, la dose sera réduite à 110 mg 2X/j.

Après une angioplastie non compliquée, l'arrêt précoce ( $\leq$ 1 semaine) de l'aspirine et la poursuite de la bithérapie avec un anticoagulant oral et le clopidogrel, doivent être envisagés si le risque de thrombose du stent est faible ou si le risque d'hémorragie prévaut sur le risque de thrombose sur stent, quel que soit le type de stent utilisé (classe IIA).

Une trithérapie à base d'aspirine, de clopidogrel et d'un anticoagulant oral pendant  $\geq$  1 mois doit être envisagée lorsque le risque de thrombose sur stent l'emporte sur le risque de saignement, la durée totale ( $\leq$  6 mois) étant décidée en fonction de l'évaluation de ces risques et clairement spécifié à la sortie de l'hôpital au patient (classe IIA).

Chez les patients traités par antivitamines K en association avec de l'aspirine et/ou du clopidogrel, la posologie de l'antivitamine K doit être adaptée afin de maintenir un INR entre 2-2,5.

## AUTRES THÉRAPIES PHARMACOLOGIQUES

L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons est recommandée (classe I) chez les patients recevant de l'aspirine monothérapie, une double antiagrégation, ou monothérapie par un anticoagulant oral qui sont à haut risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Concernant le traitement par hypolipidémiants, pour les patients à très haut risque qui n'atteignent pas leurs objectifs au maximum de la dose tolérée de statine et d'ézétimibe, l'association avec un inhibiteur de la PCSK9 est une indication de classe I.

Les inhibiteurs du co-transporteur 2 du sodium-glucose (SGLT-2), empagliflozine, canagliflozine ou dapagliflozine, sont recommandés (classe I) chez les patients souffrant de diabète sucré et de maladies cardiovasculaires (MCV) ainsi que analogues du récepteur glucagon like (GLP-1), liraglutide ou semaglutide).

Enfin ces recommandations insistent particulièrement sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (arrêt de la consommation de tabac, contrôle du poids, alimentation équilibrée, activité physique régulière.)

## CONCLUSION

Ces nouvelles recommandations permettent de repenser la maladie coronaire comme un *continuum*.

## RÉFÉRENCES

1. Juhani Knuuti, William Wijns *et al*; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019 ; doi:10.1093/eurheartj/ehz425.



# INNOVATIONS 2019 EN CHIRURGIE CARDIO-THORACIQUE

La chirurgie cardio-thoracique mini-invasive a été développée pour réduire la lourdeur liée aux approches de la chirurgie cardio-thoracique conventionnelle. La chirurgie robotique, dernière évolution de la chirurgie mini-invasive améliore le champ de vision peropératoire grâce à des caméras 3D ultra-performantes permettant une immersion complète du chirurgien dans le champ chirurgical. La précision du geste chirurgical est également améliorée grâce à la plus grande amplitude de mouvement des instruments et une dextérité extrêmement fine. De plus, le confort du chirurgien est également amélioré grâce à une ergonomie optimisée à la console.

La chirurgie robotique est utilisée pour plusieurs pathologies en chirurgie cardiaque, principalement pour la chirurgie mitrale mais également pour la chirurgie coronarienne, la chirurgie de la valve tricuspide, des pathologies congénitales comme la communication inter-auriculaire et pour des résections de tumeurs intra-cardiaques. Elle est également utilisée en chirurgie thoracique pour les résections pulmonaires, curages ganglionnaires et tumeurs médiastinales.

*Emiliano Navarra, Valérie Lacroix*

**MOTS-CLÉS ►** Chirurgie cardiaque robotique, réparation mitrale robotique, robotique, thoracique, lobectomie

## 2019 INNOVATIONS IN CARDIOTHORACIC SURGERY

Minimally-invasive cardi thoracic surgery has been developed to reduce the invasiveness related to conventional cardi thoracic approaches. Robotic technologies, which are among the latest advances in minimally-invasive approaches, have been introduced to improve the operative surgical vision. This objective is achieved by means of extremely performant 3D cameras and full immersion set, enabling an extremely fine dexterity and wider degree of freedom. Using robotic technology, there is an improved comfort for the surgeon owing to improved console ergonomics, in comparison with other minimally-invasive techniques. Concerning thoracic surgery, robotic technologies are currently used to perform lung, lymph nodes, and mediastinal tumor resections.

### KEY WORDS

Robotic cardiac surgery, robotic mitral repair, robotic, thoracic, lobectomy

## SOMMAIRE

### La chirurgie robotique cardiaque

*Emiliano Navarra, MD*

### La chirurgie robotique thoracique

*Valérie Lacroix, MD, PhD*

## CORRESPONDANCE

Dr. Emiliano NAVARRA

Dr. Valérie Lacroix

Cliniques universitaires Saint Luc

Service de chirurgie cardiovasculaire et thoracique

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

## LA RÉPARATION ROBOTIQUE DE LA VALVE MITRALE

La chirurgie de la valve mitrale a été la plus influencée par la chirurgie mini-invasive (1-4). Lors du début de la chirurgie cardiaque assistée par robot, les technologies *Automatic Endoscopic System for Optimal Positioning* (AESOP; Computer Motion Inc., Goleta, CA, USA) et ZEUS robotic system (Computer Motion Inc.) ont été utilisées.

En 1998, Carpentier a décrit la première plastie mitrale complètement robotique en utilisant le Da Vinci Surgical System (5), qui est actuellement le robot le plus utilisé en chirurgie. L'enthousiasme initial pour la chirurgie mini-invasive a été tempéré par la crainte d'avoir une exposition trop limitée dans des opérations complexes et des temps opératoires prolongés au détriment de la sécurité du patient.

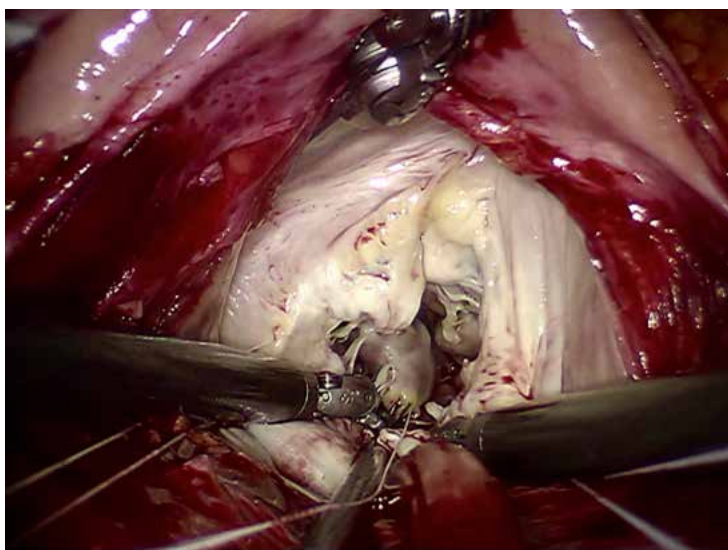
Cependant, grâce aux innovations récentes en techniques de perfusion, à l'amélioration de l'échographie trans-oesophagienne et aux développements de la technologie robotique et d'instruments chirurgicaux adaptés, la chirurgie cardiaque a pu développer la chirurgie mini-invasive.

Aujourd'hui, la plupart des interventions au niveau de la valve mitrale sont réalisables par voie robotique. Malgré les avantages évidents en terme de cosmétique, et d'abord moins traumatiques, l'utilisation du robot est restée limitée

de crainte de sa complexité, de son temps opératoire prolongé, de la qualité de la réparation valvulaire et de son coût élevé (6-7). Mihalievic *et al.* (8) ont comparé dans une étude avec « *propensity score matching* » les résultats de la chirurgie mitrale robotique aux résultats de plastie par sternotomie classique, sternotomie partielle et mini-thoracotomie. Ils ont montré que la qualité de la réparation valvulaire mitrale était semblable entre les groupes comparés. Il n'y a pas eu de mortalité hospitalière. Les complications neurologiques, pulmonaires et rénales étaient semblables entre les différents groupes (P-value >.1). Par contre, les temps opératoires étaient plus longs de manière significative dans les réparations robotiques (P-value <.0001), liés à la plus grande complexité de la préparation anesthésiologique et de la technique chirurgicale.

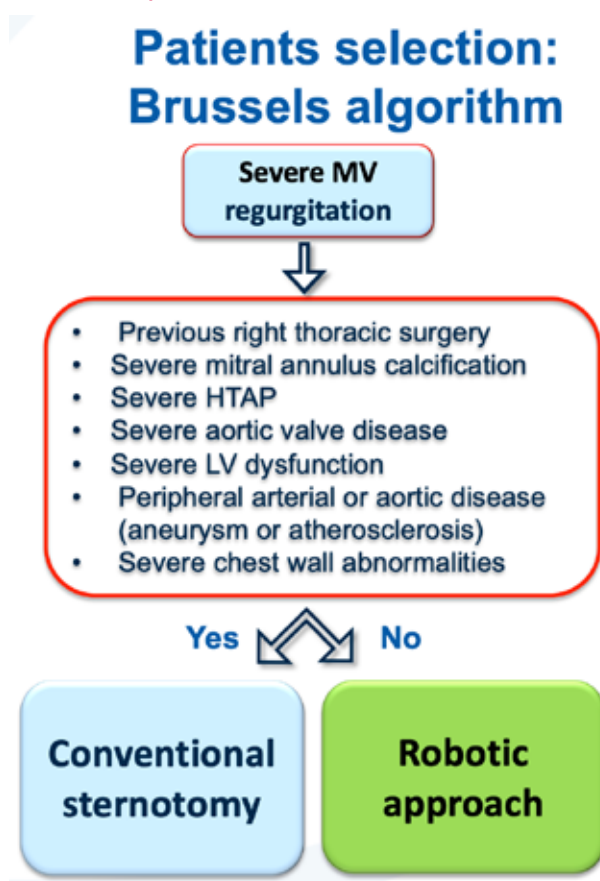
Cependant, la complexité technique et les temps opératoires plus longs étaient balancés par un moindre traumatisme corporel, moins d'épisodes de fibrillation auriculaire post-opératoire et moins d'épanchements pleuraux, permettant un temps d'hospitalisation raccourci par rapport aux autres techniques. Cette technique mini-invasive améliore également la qualité de vie post-opératoire (QoL) et permet un retour plus rapide aux activités normales, comparée aux techniques conventionnelles (9).

Figure 1. Vue du champ opératoire en chirurgie cardiaque robotique (réparation mitrale). Figure 2. Console du chirurgien robotique



Récemment, l'équipe de la Cleveland Clinic a présenté les résultats à court terme de leur expérience en chirurgie robotique. Ils ont montré que la plastie mitrale robotique est efficace et sûre pour corriger une insuffisance mitrale avec une faible mortalité et morbidité post-opératoire et presque 100% de réparation mitrale satisfaisante (10). Une plastie mitrale a pu être réalisée chez 99,5% des patients prévus pour une réparation valvulaire. 97,9% de ces patients avaient une insuffisance discrète ou pas d'insuffisance à la sortie. Ces excellents résultats dans une grande cohorte de patients, similaires aux autres études, confirment que les résultats de la chirurgie robotique sont reproductibles. Les auteurs ont souligné l'importance de créer une équipe expérimentée dédiée à la chirurgie robotique et de bien sélectionner les patients candidats pour le robot afin de garantir d'excellents résultats (Figure 3).

**Figure 3. Algorithme pour la sélection des candidates à la chirurgie robotique**



Dans notre institution, l'équipe chirurgicale a commencé la chirurgie valvulaire mitrale par voie robotique en 2012 après un entraînement spécifique et une longue préparation. Récemment, nous avons publié notre expérience initiale en réparation de la valve mitrale par voie mini-invasive robotique (11). Sept ans après le début de l'utilisation de cette technologie, nous avons pu constater que les résultats sont comparables à ceux publiés par d'autres auteurs et que la réparation robotique de l'insuffisance mitrale dégénérative est une excellente technique chirurgicale.

La qualité de réparation est comparable à celle obtenue par sternotomie conventionnelle, avec un risque faible de complication et de récurrence de régurgitation mitrale. Actuellement, dans notre institution, tous les patients présentant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative sont adressés pour une réparation par voie robotique, indépendamment de la complexité des lésions de la valve mitrale ou de la nécessité d'une chirurgie concomitante de la valve tricuspide et/ou d'ablation de fibrillation auriculaire.

De plus, avec l'expérience accrue, nous avons observé, comme d'autres auteurs, une amélioration progressive des résultats cliniques et la réduction des temps opératoires. Le succès de notre programme robotique a été possible grâce à une équipe dédiée bien entraînée, un haut volume opératoire et des chirurgiens expérimentés spécialisés en réparation mitrale. La plastie mitrale robotique est maintenant devenue une intervention de routine dans notre pratique chirurgicale. L'utilisation occasionnelle de la chirurgie robotique devrait être évitée car elle ne permet pas d'atteindre un niveau de sécurité et de qualité de réparation valvulaire suffisant. De plus, elle ne permet pas d'avoir la cohésion dans l'équipe chirurgicale nécessaire à la réussite d'un programme robotique.

## RÉFÉRENCES

1. Navia JL, Cosgrove DM. Minimally invasive mitral valve operations. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62:1542–1544.
2. Cohn LH, Adams DH, Couper GS, *et al.* Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair. *Ann Surg.* 1997; 226(4):421–428.
3. Carpentier A, Loulmet D, Carpentier A, *et al.* Open heart operation under videosurgery and minithoracotomy First case (mitral valvuloplasty) operated with success. *CR Acad Sci.* 1996;319(3):219–223.
4. Mohr FW, Falk V, Diegeler A, Walther T, van Son JA, Autschbach R. Minimally invasive port-access mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(3):567–576.
5. Carpentier A, Loulmet D, Aupècle B, *et al.* Computer assisted open heart surgery First case operated on with success. *CR Acad Sci III.* 1998;321:437–42.
6. Diodato MD Jr, Damiano RJ Jr. Robotic cardiac surgery: overview. *Surg Clin North Am.* 2003;83:1351–67. ix.
7. Robicsek F. Robotic cardiac surgery: quo vadis? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:623–4.
8. Mihaljevic T, Jarrett CM, Gillinov AM, *et al.* Robotic repair of posterior mitral valve prolapse versus conventional approaches: potential realized. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:72–80.e1–4.
9. Suri RM, Antiel RM, Burkhart HM, *et al.* Quality of Life after early mitral valve repair using conventional and robotic approaches. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:761–9.
10. Gillinov AM, Mihaljevic T, Javadikasgari H, *et al.* Early results of robotically assisted mitral valve surgery: Analysis of the first 1000 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:82–91
11. Navarra E, Mastrobuoni S, De Kerchove L, Glineur D, Watremez C, Van Dyck M *et al.* Robotic mitral valve repair: a European single-centre experience. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2017;25:62–7.

## La chirurgie robotique thoracique

Valérie Lacroix, MD, PhD

La chirurgie robotique thoracique connaît un essor significatif depuis une dizaine d'années (1). Elle permet la réalisation de résections pulmonaires, curages ganglionnaires et résection de tumeurs médiastinales (2). Des techniques plus complexes de résection-anastomose bronchique et/ou vasculaire ont été décrites (3). Basée sur les acquis de la chirurgie vidéo-assistée, cette nouvelle technique apporte principalement la vision en 3D et les instruments articulés, permettant certainement d'améliorer la précision et la sécurité des gestes chirurgicaux (4).

**Figure 1. Vue du champ opératoire en chirurgie thoracique robotique**



Les résultats cliniques relatifs ont été évalués favorablement par rapport aux techniques existantes (thoracotomie et chirurgie vidéo-assistée), et la technique robotique est actuellement reconnue comme un standard de prise en charge chirurgicale des pathologies thoraciques (5).

Les procédures de résection pulmonaire pour affections tumorales de stade précoce (cancer non à petites cellules de stade I-II), principalement représentées par les lobectomies, ont été évaluées en termes d'événements post-opératoires et d'efficacité oncologique. Ces résultats ont été confrontés à ceux des techniques par thoracotomie et vidéo-assistée.

Les techniques minimales invasives (vidéo-assistée ou robotique) ont rapidement démontré un gain en termes de complications post-opératoires par rapport aux techniques de thoracotomie sans épargne musculaire et/ou costale (6). Une large étude comparative (7) a démontré un taux de complications significativement plus faible, un séjour hospitalier plus court et taux de mortalité plus faible suite aux procédures de lobectomie robotique comparées aux procédures par thoracotomie. Comparé à la chirurgie vidéo-assistée, le taux de conversion et de complications postopératoires des procédures robotiques était significativement plus faible avec un séjour hospitalier plus court.

L'efficacité oncologique du curage ganglionnaire est évaluée par le nombre d'adénopathies réséquées mais aussi par l'upstage ganglionnaire. Le curage ganglionnaire a été décrit comme techniquement plus aisé à réaliser par voie robotique comparativement à la technique vidéo-assistée (8,9). Une étude rétrospective (10) n'a pas démontré de différence significative d'upstage ganglionnaire pour les techniques robotique et vidéo-assistée.

Une étude comparative ajustée (11) des 3 techniques chirurgicales a démontré un nombre équivalent de ganglions réséqués avec un upstage ganglionnaire le plus élevé pour la thoracotomie, suivi de la robotique puis de la technique vidéo-assistée. En analyse multivariée, l'upstage ganglionnaire ne diffère pas entre les techniques par thoracotomie ou robotique et était le plus faible pour la technique vidéo-assistée. Aucune différence en terme d'upstage des stations médiastinales centrales n'a été identifiée entre ces techniques.

La littérature démontre que la procédure de lobectomie robotique est associée à une survie à long terme et une survie sans maladie équivalentes à celles des techniques VATS et thoracotomie (6,12).

Les études comparatives évaluant la douleur post-opératoire ont démontré un avantage significatif des techniques minimales invasives ou d'épargne musculaire/costale en période post-opératoire précoce, permettant des protocoles d'analgésie plus légers. Cet avantage semble disparaître à moyen terme (6 mois post-opératoire) (13,14).

L'évaluation de la qualité de vie est rendue difficile du fait d'interactions importantes avec la douleur et la fonction respiratoire. Les études ont montré que les chirurgies minimales invasives sont au moins non-inférieures à la thoracotomie concernant la qualité de vie, et qu'elles semblent contribuer à une meilleure appréciation des patients de leur santé (15-17). Des études complémentaires sont nécessaires pour démontrer une supériorité.

Une meilleure récupération respiratoire postopératoire a été décrite pour les techniques minimales invasives comparées à la technique par thoracotomie, bien que les thoracotomies d'épargne et les voies d'abord antérieures objectivent des résultats équivalents (18,19). Ce bénéfice ne semble pas persister à moyen et long terme (20). La thoracotomie postérolatérale a l'effet néfaste le plus prononcé sur la fonction respiratoire.

Par rapport aux coûts reliés à la technique robotique, on retient de la littérature que la période d'apprentissage de la technique robotique est reliée à des coûts plus élevés comparativement à la chirurgie vidéo-assistée (21). Cependant, cette différence devient non significative avec l'expérience et le volume d'activité majorés. Comparée à la thoracotomie, le coût de la chirurgie robotique devient alors comparable, si pas moins important ou même profitable (22).



En conclusion, la chirurgie robotique thoracique est actuellement une technique chirurgicale validée sur le plan clinique et oncologique. Elle permet une réduction

du traumatisme chirurgical, apportant les avantages des techniques minimales invasives, tout en améliorant la précision et la sécurité des gestes chirurgicaux.

## RÉFÉRENCES

1. Zirafa CC, Romano G, Key TH, Davini F, Melfi F. The evolution of robotic thoracic surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019 Mar;8(2):210-217.
2. Melfi FM, Fanucchi O, Mussi A. Minimally invasive mediastinal surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016 Jan;5(1):10-7.
3. Durand M. Four-arm robotic sleeve right upper lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019 Mar;8(2):286-287.
4. Melfi FM, Fanucchi O, Davini F, Romano G, Lucchi M, Dini P, *et al.* Robotic lobectomy for lung cancer: evolution in technique and technology. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Oct;46(4):626-30.
5. Cerfolio RJ. Total port approach for robotic lobectomy. *Thorac Surg Clin.* 2014 May;24(2):151-6.
6. O'Sullivan KE, Kreaden US, Hebert AE, Eaton D, Redmond KC. A systematic review and meta-analysis of robotic versus open and video-assisted thoracoscopic surgery approaches for lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(4):526-534.
7. Oh DS, Reddy RM, Gorrepati ML, Mehendale S, Reed MF. Robotic-Assisted, Video-Assisted Thoracoscopic and Open Lobectomy: Propensity-Matched Analysis of Recent Premier Data. *Ann Thorac Surg.* 2017 Nov;104(5):1733-1740.
8. Zirafa C. Nodal upstaging evaluation in NSCLC patients treated by robotic lobectomy. *Surg Endosc.* 2019 Jan;33(1):153-158.
9. Cerfolio RJ, Ghanim AF, Dylewski M, Veronesi G, Spaggiari L, Park BJ. The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(2):778-786.
10. Lee BE, Shapiro M, Rutledge JR, Korst RJ. Nodal Upstaging in Robotic and Video Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Clinical N0 Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100 (1), 229-33.
11. Kneuert PJ, Cheufou DH, D'Souza DM, Mardanzai K, Abdel-Rasoul M, Theegarten D, *et al.* Propensity-score adjusted comparison of pathologic nodal upstaging by robotic, video-assisted thoracoscopic, and open lobectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Nov;158(5):1457-1466.
12. Liang H, Liang W, Zhao L, Chen D, Zhang J, Zhang Y, *et al.* Robotic versus video-assisted lobectomy/segmentectomy for lung cancer : a metaanalysis. *Ann Surg.* 2018;268:254-9. Kwon ST, Zhao L, Reddy RM, *et al.* Evaluation of acute and chronic pain outcomes after robotic, video-assisted thoracoscopic surgery, or open anatomic pulmonary resection. *J Thorac Cardio-vasc Surg.* 2017; 154: 652-9.
13. Van der Ploeg APT, Ayez N, Akkersdijk GP, van Rossem CC, de Rooij PD. Postoperative pain after lobectomy: robot-assisted, video-assisted and open thoracic surgery. *J Robot Surg.* 2019; 29:1-6.
14. Lacroix V, Mosala Nezhad Z, Kahn D, Steyaert A, Poncelet A, Pieters T, Noirhomme P. Pain, Quality of Life, and Clinical Outcomes after Robotic Lobectomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Aug;65(5):344-350.
15. Risch N, Ghanie A, Hsu M, Bains MS, Downey RJ, Sarkaria IS, *et al.* A prospective trial comparing pain and quality of life measures after anatomic lung resection using thoracoscopy or thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98:1160-6.
16. Cerfolio RJ, Bryant AS, Skylizard L, Minnich DJ. Initial consecutive experience of completely portal robotic pulmonary resection with 4 arms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:740-6. Nomori H, Ohtsuka T, Horio H, *et al.* Difference in the impairment of vital capacity and 6-minute walking after a lobectomy performed by thoracoscopic surgery, an anterior limited thoracotomy, an anteroaxillary thoracotomy, and a posterolateral thoracotomy. *Surg Today.* 2003; 33: 7-12.
17. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969; 99: 696-702.
18. Handy JR Jr, Asaph JW, Douville EC, *et al.* Does video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer provide improved functional outcomes compared with open lobectomy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37: 451-5.
19. Kneuert PJ, Singer E, D'Souza DM, Abdel-Rasoul M, Moffatt-Bruce SD, *et al.* Hospital cost and clinical effectiveness of robotic-assisted versus video-assisted thoracoscopic and open lobectomy: a propensity score-weighted comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(5):2018-26.
20. Kaur MN, Xie F, Shiwcharan A, Patterson L, Shargall Y, *et al.* Robotic versus video-assisted thoracoscopic lung resection during early program development. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(4):1050-57.

# INNOVATIONS 2019

## EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

L'année 2019 nous amène à évoquer trois thématiques : l'apport de l'imagerie 3D dans la planification des arthroplasties de l'épaule, la reconstruction articulaire du coude par greffe ostéoarticulaire taillée en miroir et enfin la chirurgie de la scoliose par modulation de croissance, sans fusion vertébrale.

La pathologie de l'épaule est une des plus fréquentes du système locomoteur, touchant environ la moitié de la population. L'arthrose gléno-humérale, quelle que soit son étiologie, peut justifier le recours à un remplacement prothétique. Le devenir de ces implants n'atteint cependant pas le taux de survie des implants prothétiques de la hanche et du genou. La sévérité des pertes osseuses, particulièrement au niveau de la glène de l'omoplate, et la difficulté d'orienter avec précision les implants rend compte pour une bonne part d'échecs fréquents et trop précoces. La planification de la chirurgie à l'aide d'un logiciel de planification à partir de reconstructions 3D scanner permet d'anticiper ces problèmes et d'établir une stratégie chirurgicale adaptée.

Le devenir des arthroplasties du coude dans le temps reste limité, particulièrement chez le sujet jeune et actif. L'utilisation d'une reconstruction ostéochondrale permet de postposer le recours à l'arthroplastie de plusieurs années. Cette chirurgie difficile par la nécessité d'une congruence articulaire parfaite est actuellement rendue possible par l'usage d'une planification en miroir à partir de l'articulation saine et la sélection de l'allogreffe la plus appropriée sur base de l'imagerie scanner. La chirurgie est rendue possible par la mise à disposition du chirurgien de guides de coupe pour l'articulation lésée et l'allogreffe, assurant la correction avec exactitude, conformément à la planification préopératoire.

La scoliose atteint principalement une population jeune et tend à s'aggraver avec la croissance. Jusqu'à présent, la chirurgie visait à rétablir l'équilibre sagittal du rachis en bloquant les segments osseux afin de prévenir toute nouvelle déformation. Cette stratégie concentrait les contraintes sur les segments du rachis laissés libres de l'instrumentation et de la fusion osseuse avec potentiellement des pathologies discoradiculaires secondaires dans ces niveaux. Le concept d'utiliser la croissance résiduelle du rachis pour corriger la déformation a été récemment introduit. Plutôt que de bloquer définitivement la colonne, le matériel est positionné pour freiner la croissance du côté de la courbure et laissé le côté concave poursuivre celle-ci et corriger la déformation. Il s'agit de la modulation de croissance. Dans cette configuration, la colonne n'est plus bloquée et conserve sa souplesse.

*Xavier Libouton<sup>1</sup>, Nathalie Pireau<sup>1</sup>, Simon Vandergugten<sup>1</sup>, Vincent Cunin<sup>2</sup>, Jean-Emile Dubuc, Philippe Mahaudens, Nadia Irda, Maïte Van Cauter, Ludovic Kaminski, Karim Tribak, Dan Putineanu, David Mathieu, Daniel Morcillo, Loïc Thoreau, Alin Sirbu, Vincent Druetz, Thomas Schubert, Jean-Cyr Yombi, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Emmanuël Thienpont, Olivier Barbier, Olivier Cornu*

### 2019 innovations in orthopaedic surgery and traumatology

The year 2019 has provided us three major themes: the contribution of 3D imaging in the planning of shoulder replacements, joint reconstruction of the elbow by mirrored osteoarticular graft, and finally scoliosis surgery by modulation of growth, without vertebral fusion. Shoulder disease is one of the most common conditions involving the musculoskeletal system, affecting about half of the patients with musculoskeletal complaints. Gleno-humeral osteoarthritis, whatever its etiology, may justify prosthetic replacement. However, the fate of these implants does not attain the survival rates of prosthetic hip and knee implants. The severity of bone loss, particularly within the scapula, and the difficulty of precisely orientating implants both account for a large part of common and too early failures. Planning surgery using planning software from 3D reconstruction scans can anticipate these problems and enable us to establish an appropriate surgical strategy.

The fate of elbow replacements remains limited over time, especially in the young and active subject. Using osteochondral reconstruction allows us to postpone arthroplasty for several years. The need for perfect joint congruence is currently made possible via mirror planning from the healthy joint and selection of the most appropriate allograft based on scanner imaging. Surgery is made possible by the surgeon's provision of cutting guides for the injured joint and allograft, ensuring accurate correction, in accordance with preoperative planning.

Scoliosis mainly affects a young population, tending to worsen with growth. Until now, surgery has been aimed at restoring the spine's sagittal balance by fusion of the bony segments to prevent further deformation. This strategy has implemented constraints on the spine segments left free of instrumentation and bone fusion with potentially secondary discoradicular pathologies at these levels. The concept of using residual spine growth to correct deformation has recently been introduced. Rather than permanently fusing the column, the material is positioned to slow the growth on the curvature's convex side and let the concave side continue to grow and correct the deformation. This is growth modulation. In this configuration, the column is no longer blocked and retains its flexibility.

#### KEY WORDS

Shoulder replacement, elbow replacement, scan planning, 3D imaging, allograft reconstruction, cutting guides, scoliosis, growth modulation

**MOTS-CLÉS** ► Arthroplastie de l'épaule, arthroplastie du coude, planification scanner, imagerie 3D, reconstruction par allogreffe, guides de coupe, scoliose, modulation de croissance

### SOMMAIRE

Utilisation de CT-Scan 3D pour la planification des prothèses d'épaule  
*Nathalie Pireau, Jean-Emile Dubuc*

Planification tridimensionnelle et reconstruction complexe du coude  
*Xavier Libouton, Olivier Barbier*

Correction des scolioses par modulation de croissance. État des lieux  
*Simon Vandergugten, Philippe Mahaudens, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Xavier Banse, Pierre-Louis Docquier, Vincent Cunin*

### AFFILIATIONS

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

1 Contributeurs équivalents

2 Service de chirurgie orthopédique et traumatologique pédiatrique. Hôpital Femmes Mères Enfants - CHU de Lyon

### CORRESPONDANCE

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

## Utilisation de CT-Scan 3D pour la planification des prothèses d'épaule

Nathalie Pireau, Jean-Emile Dubuc

La douleur à l'épaule est une plainte fréquente, avec une prévalence annuelle de la population allant jusqu'à 46,7% et une prévalence au cours de la vie allant jusqu'à 66,7%. Une étude menée aux Pays-Bas a montré que bien que l'incidence des consultations d'épaule en médecine générale atteignait 29,3 pour 1000 années-personnes, la charge de travail des médecins généralistes était généralement faible, car près de la moitié de ces patients ne consultaient leur médecin généraliste qu'une seule fois pour leur plainte à l'épaule. L'anamnèse et l'examen clinique sont la clé de voûte du diagnostic des douleurs à l'épaule. L'imagerie est orientée en fonction de la suspicion clinique de la pathologie mais doit néanmoins toujours comporter une radiographie standard de l'épaule.

L'arthroplastie d'épaule peut être indiquée en cas d'arthrose gléno-humérale, d'ostéonécrose, de certaines fractures complexes de l'humérus proximal ou de ruptures massives et irréparables de la coiffe des rotateurs. Il existe deux types d'implants qui seront posés en fonction de l'état des tendons de la coiffe des rotateurs: la prothèse d'épaule anatomique et la prothèse d'épaule inversée.

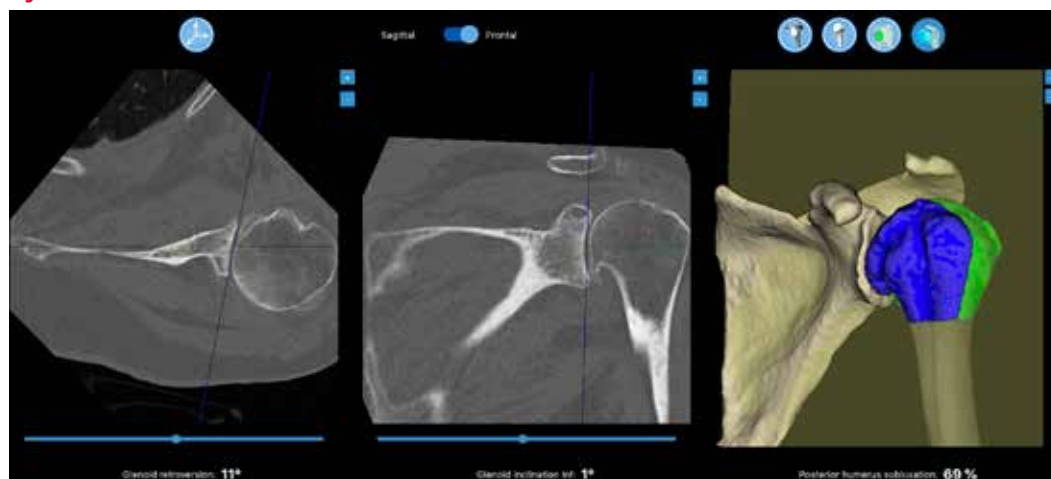
Les bons résultats à long terme d'une prothèse totale d'épaule dépendent de la capacité du chirurgien à identifier, non seulement la sévérité des pertes osseuses, mais aussi la position et l'orientation des implants (version, inclinaison). Un mauvais positionnement prothétique, à savoir un excès de rétroversion et/ou d'inclinaison glénoïdienne ( $>10^\circ$ ),

expose le patient à des complications majeures telles le descellement précoce et l'instabilité.

Actuellement, le CT-scan est considéré comme le gold standard pour évaluer la version et l'inclinaison de la glène, permettant au chirurgien de calculer en préopératoire la correction nécessaire pour le positionnement optimal des implants. Des études récentes ont montré que le CT-scan avec reconstructions 3D était plus fiable pour calculer la version et l'inclinaison glénoïdienne que le CT-scan standard 2D.

En pratique, le médecin généraliste prescrit en première intention une radiographie standard d'épaule, éventuellement associée à une échographie pour pouvoir évaluer les structures osseuses et les tendons de la coiffe des rotateurs. Le médecin généraliste va référer le patient au chirurgien orthopédique qui, s'il retient une indication chirurgicale d'arthroplastie d'épaule, prescrira un scanner de l'épaule sans injection et selon un protocole bien défini (coupes inférieures à 0.6mm et champ de vue inférieur à 20cm avec au moins 400 coupes natives, réalisées en rotation neutre). Le chirurgien va ensuite envoyer les images du scanner réalisé sur le logiciel d'analyse d'image Glenosys (Imascap, Plouzané, France). Le logiciel d'analyse d'image Glenosys permet une reconstruction 3D rapide et automatique de la scapula ainsi que des mesures 3D fiables de la scapula (Figure 1).

Figure 1.



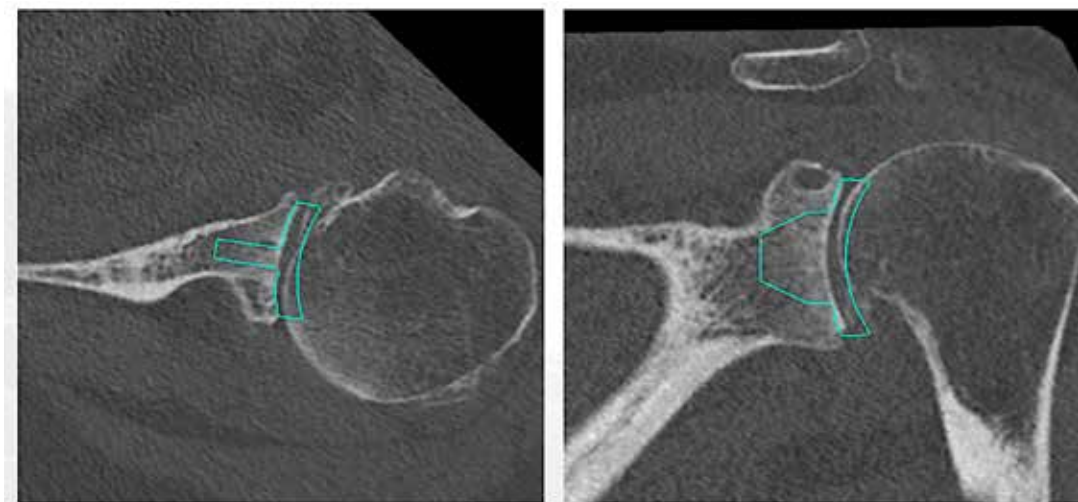
Planification préopératoire d'une prothèse totale d'épaule anatomique avec le logiciel d'analyse d'image (Glenosys ; Imascap) permettant une mesure 3D automatique de la version et de l'inclinaison, ainsi que la mesure de la subluxation postérieure de l'humérus

La planification préopératoire des prothèses d'épaule avec un CT-scan 3D permet au chirurgien, non seulement d'anticiper les éventuelles difficultés techniques chirurgicales ainsi que les types d'implants nécessaires (Figure 2), mais aussi d'améliorer la précision dans le

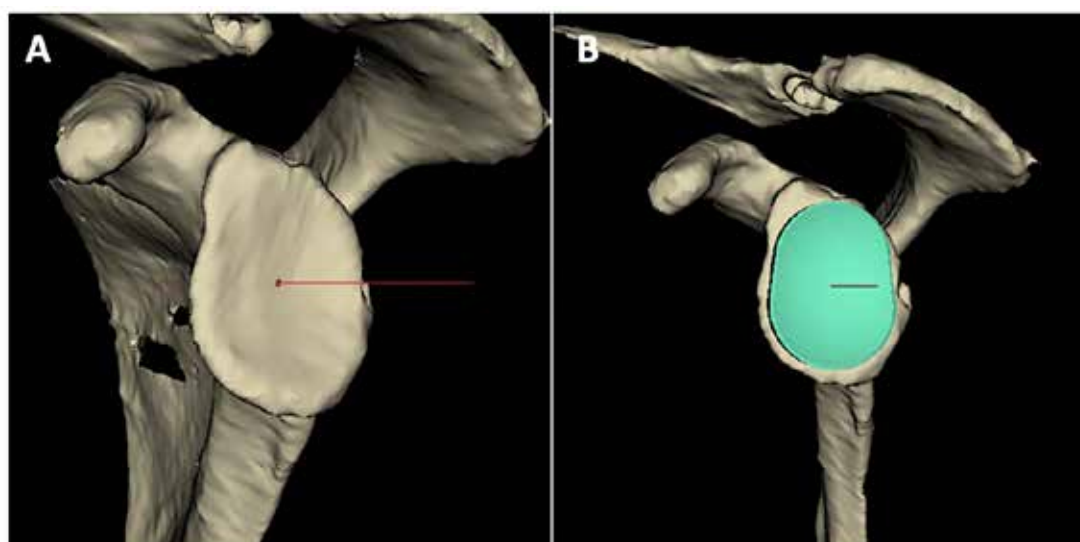
positionnement des implants avec une visualisation virtuelle préopératoire des implants (Figure 3). Elle offre également la possibilité d'obtenir un guide patient-spécifique, ce qui est recommandé pour les glènes complexes avec une rétroversion sévère ( $>10^\circ$ ).



**Figure 2.** Planning préopératoire du chirurgien déterminant la taille et le positionnement de l'implant glénoïdien pour une prothèse totale d'épaule anatomique



**Figure 3.** A. Vue 3D avec l'axe en rouge indiquant au chirurgien la position planifiée du point d'entrée (version et inclinaison) du guide pour l'alésage de la glène. B. Visualisation virtuelle préopératoire de l'implant glénoïdien



## RÉFÉRENCES

1. Artus M, van der Windt DA, Afolabi EK, Buchbinder R, Chesterton LS, Hall A, Roddy E, Foster NE. Management of shoulder pain by UK general practitioners (GPs): a national survey. *BMJ Open*. 2017;7: e015711. doi:10.1136/bmjopen-2016-015711.
2. Greving K, Dorrestijn O, Winters JC, Groenhof F, van der Meer K, Stevens M, Diercks RL. Incidence, prevalence, and consultation rates of shoulder complaints in general practice. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:150-5. doi:10.3109/03009742.2011.605390.
3. Boileau P, Cheval D, Gauci MO, Holzer N, Chaoui J, Walch G. Automated Three-Dimensional Measurement of Glenoid Version and Inclination in Arthritic Shoulders. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100:57-65. doi:10.2106/JBJS.16.01122.
4. Jacquot A, Gauci MO, Chaoui J, Baba M, Deransart P, Boileau P, Mole D, Walch G. Proper benefit of a three dimensional pre-operative planning software for glenoid component positioning in total shoulder arthroplasty. *Int Orthop*. 2018 ;42:2897-2906. doi: 10.1007/s00264-018-4037-1.

## Planification tridimensionnelle et reconstruction complexe du coude

Xavier Libouton, Olivier Barbier

Le coude est une articulation primordiale de l'être humain. En effet, il permet de porter la main à la bouche et par conséquent l'accomplissement de tâches aussi essentielles que boire ou manger. Un traumatisme sévère du coude rimera donc avec une atteinte fonctionnelle importante. La prise en charge chirurgicale de ce type de lésion n'est pas toujours évidente.

Le coude anatomiquement parlant est formé par 3 articulations : l'articulation huméro-ulnaire, l'articulation huméro-radiale et l'articulation radio-ulnaire proximale

Nous nous focaliserons ici sur les traumatismes affectant la palette humérale. La prise en charge d'une fracture de la palette humérale dépend actuellement de l'âge de survenue du traumatisme. Les grandes tendances thérapeutiques actuelles sont les suivantes : l'embrochage percutané sera favorisé chez l'enfant, l'ostéosynthèse à foyer ouvert sera la règle auprès de la personne active alors que le recours à l'arthroplastie totale de coude sera facilement envisagé chez la personne âgée.

Le problème récurrent de l'arthroplastie reste la durée de vie des implants (entre 15 et 20 ans). En cas d'échec d'une ostéosynthèse ou d'un embrochage de palette humérale, la question des suites thérapeutiques à apporter reste ouverte et débattue. Récemment, une nouvelle alternative thérapeutique à l'arthroplastie à vue le jour : l'usage d'une allogreffe avec planification tridimensionnelle pré- et péri-opératoire.

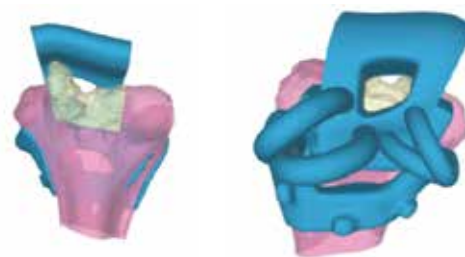
La procédure est la suivante : réalisation d'un scanner du côté sain et du côté atteint afin d'établir précisément le statu lésionnel (Figure 4), reconstruction tridimensionnelle et planification des plans de coupe (Figure 5), recherche de l'allogreffe la plus compatible au niveau de la banque de tissu (l'ensemble des allogreffes sont maintenant scannées), réalisation de guides de coupes par impression tridimensionnelle pour assister la chirurgie (3D Side®), réalisation des différents plans de coupe préalablement planifiés grâce aux guides au niveau du site receveur, découpe de l'allogreffe grâce aux mêmes guides de coupe (Figure 6), mise en place et stabilisation de l'allogreffe ainsi sculptée au niveau du site receveur (Figure 7).

L'intérêt réel de cette nouvelle approche thérapeutique est d'offrir une alternative sérieuse à l'arthroplastie tout en ne l'excluant pas par la suite. En effet, le recours à l'allogreffe autorise un gain d'années de vie au patient en décalant le plus possible l'arthroplastie. Plus l'âge de mise en place d'une prothèse est précoce plus les chirurgies de reprises souvent très traumatisantes pour le patient seront inévitables. Cela constitue donc un avantage certain.

**Figure 4.** Nécrose de la trochlée humérale suite à une fracture traitée initialement par un embrochage chez une patiente de 13 ans



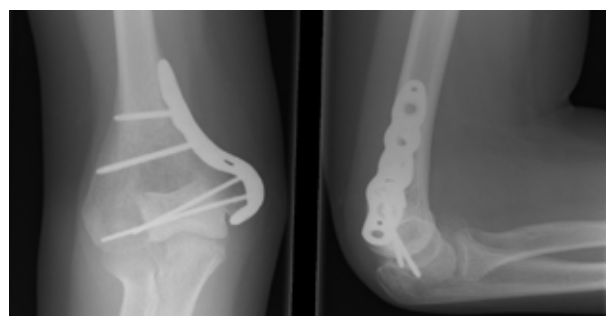
**Figure 5.** Planification préopératoire des plans de coupes et des guides de coupes pour la chirurgie sur une vue antérieure et postérieure de la palette humérale (3D Side®)



**Figure 6.** Vue peropératoire de la découpe l'allogreffe rendue extrêmement précise grâce à la planification préopératoire et la création des guides de coupes qui en a découlé



**Figure 7.** Radiographie de face et de profil réalisée en post-opératoire montrant la parfaite reconstruction et congruence de l'articulation huméro-ulnaire



## RÉFÉRENCES

1. Lauder A, Richard MJ. Management of distal humerus fractures. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2020. doi: 10.1007/s00590-020-02626-1.Review.
2. Barco R, Streubel PN, Morrey BF, Sanchez-Sotelo J. Total Elbow Arthroplasty for Distal Humeral Fractures: A Ten-Year-Minimum Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2017;99:1524-1531. doi: 10.2106/JBJS.16.01222.
3. Sys G, Eykens H, Lenaerts G, Shumelinsky F, Robbrecht C, Poffyn B. Accuracy assessment of surgical planning and three-dimensional-printed patient-specific guides for orthopaedic osteotomies. Proc Inst Mech Eng H. 2017;231:499-508. doi: 10.1177/0954411917702177.

## Correction des scolioses par modulation de croissance. État des lieux

*Simon Vandergugten, Philippe Mahaudens, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Xavier Banse, Pierre-Louis Docquier, Vincent Cunin*

La scoliose idiopathique est une pathologie qui survient pendant la croissance. Lorsqu'elle évolue au-delà d'un certain angle, elle peut, à moyen et long terme, retentir sévèrement sur la qualité de vie par évolution arthrosique et diminution de la fonction respiratoire. Cela justifie un dépistage précoce, un suivi régulier, la mise en place d'un traitement par corset si la scoliose évolue et, lorsque la scoliose est trop sévère, un traitement chirurgical. Le traitement chirurgical de référence est l'arthrodèse vertébrale. Il permet de redresser la colonne vertébrale mais fusionne définitivement les vertèbres scoliotiques entre elles. Cette fusion est synonyme d'une perte de fonction de mobilité de la colonne vertébrale mais également, un retentissement sur la participation à l'équilibre postural de la colonne vertébrale. Des pathologies aux jonctions entre le segment rigide arthrodésé et les segments laissés souples au-dessus ou au-dessous de l'arthrodèse peuvent apparaître et imposer des chirurgies itératives de même que l'usure à long terme du segment lombaire non arthrodésé.

La modulation de croissance rachidienne est une intervention chirurgicale alternative à l'arthrodèse. Elle utilise le potentiel de croissance de l'enfant porteur d'une scoliose pour participer à la correction de la déformation. Elle reprend les principes d'une épiphysiodèse convexe mais en utilisant une instrumentation souple sans greffe. Elle s'inspire du traitement par modulation de croissance réalisé pour corriger par épiphysiodèse asymétrique sans greffe, un défaut d'axe du genou à l'aide d'une plaque en 8.

### PRINCIPES DE LA MODULATION DE CROISSANCE PAR LIGAMENT VERTÉBRAL ANTÉRIEUR

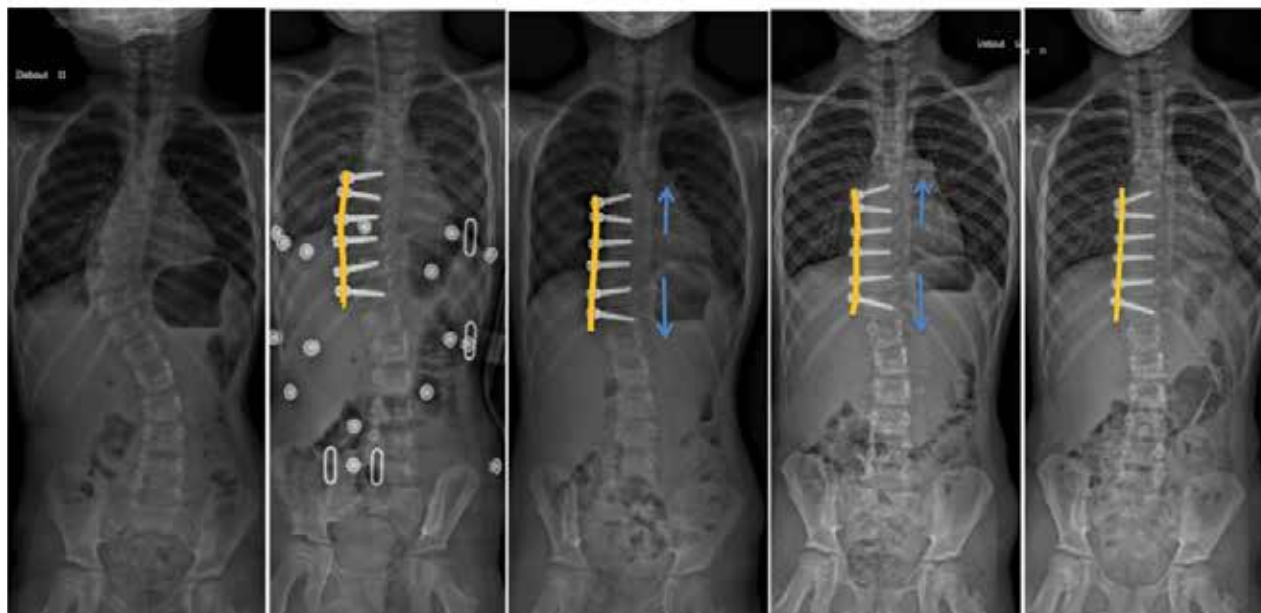
La modulation de croissance par ligament antérieur (*Vertebral Body Tethering*) consiste à positionner un ligament inextensible sur la convexité d'une scoliose et d'unir ce ligament avec les corps vertébraux par l'intermédiaire de vis corporeales (Figure 8).

**Figure 8.** Ligament fixé par des vis sur la face latérale des corps vertébraux



Ce montage permet de réduire la déformation scoliotique par mise en compression des vis le long du ligament, au moment de la chirurgie. Ensuite le ligament doit permettre de brider la croissance de la convexité en laissant la croissance se poursuivre dans la concavité permettant une correction progressive de la scoliose en fonction de la croissance restante du rachis (Figure 9).

Figure 9. Correction progressive d'une scoliose traitée par modulation de croissance



Techniquement il est possible et avantageux de réaliser cette chirurgie de façon mini-invasive afin de respecter au maximum la fonction de la colonne vertébrale et de perturber le moins possible le fonctionnement du thorax. Ainsi les vis sont mises en place sous thoracoscopie pour les scolioses thoraciques et il est le plus souvent possible sans ouvrir le diaphragme d'instrumenter jusqu'en L1 vers le bas tandis que vers le haut, il est difficile de remonter au-dessus de T4. Le ligament est ensuite solidarisé aux têtes de vis et mis sous tension. Il est impératif pour réaliser cette procédure d'exclure le poumon du côté de la convexité. Elle nécessite donc des protocoles d'anesthésie spécifiques. Le point d'entrée des vis sur la face latérale convexe des vertèbres et leur direction sont contrôlés par radioscopie peropératoire. L'idéal étant de planifier la taille et direction des implants sur l'IRM préopératoire et utiliser une navigation peropératoire qui a le désavantage de nécessiter un CT-Scanner peropératoire. Des incisions de 2 cm sont réalisées sur la ligne axillaire moyenne chez un patient en décubitus latéral. Chaque incision permettant d'accéder à deux ou trois espaces intercostaux et à instrumenter deux ou trois vertèbres.

## INDICATIONS

L'indication de référence est une scoliose idiopathique ou équivalente, suffisamment évoluée pour que l'on puisse considérer que cette scoliose va nécessiter la réalisation d'une arthrodesis. Elle nécessite également un potentiel de croissance suffisant pour espérer moduler la croissance. Actuellement :

- angle de Cobb au-delà de 40°, mais en dessous de 70°.
- Entre 30 et 40° lorsqu'il existe des signes de gravité : scoliose déséquilibrée, forte rotation vertébrale, évolutivité malgré

un traitement orthopédique bien conduit ;

- courbure suffisamment souple (correction idéalement d'au moins 50% sur les bendings) ;
- maturation osseuse inférieure ou égale à Risser 1, âge osseux supérieur ou égal à 9/10 ans chez les filles, 11/12 ans chez les garçons.

Enfin, on rappelle que le traitement orthopédique reste le traitement le moins invasif qui a fait la preuve de son efficacité. Il n'est pas question de réaliser une modulation de croissance pour une scoliose de moins de 30° en remplacement d'un traitement par corset. Cette attitude évoluera peut-être avec les progrès réalisés dans l'évaluation du pronostic de l'évolutivité des scolioses notamment grâce aux indices évolutifs corrélés aux indices de torsion vertébrale.

## RISQUES ET COMPLICATIONS

Deux complications chirurgicales gravissimes sont théoriques et n'ont pas été rapportées dans les séries de patients publiées : 1. Traumatisme médullaire par vissage intracanalair. Le point de pénétration doit se situer devant les têtes de côtes. Mais l'appréciation de la direction à prendre dans le corps vertébral peut être rendue difficile par la rotation vertébrale. 2. Traumatisme vasculaire et en particulier lésion de l'aorte qui chemine sur la face antéro-latérale gauche des corps vertébraux. Une imagerie IRM préopératoire permet de bien visualiser les rapports de l'aorte avec les corps vertébraux. Les vis doivent être de longueur adaptée avec une extrémité mousse.

Le patient présente en postopératoire un pneumo/hémithorax, un drain pleural est systématiquement mis en place. Enfin, il n'est pas rare d'observer de manière immédiate ou différée le balayage d'une vis par défaut



d'ancrage des vis. Ce problème est normalement contrôlé par l'usage de vis à filetage adapté et une mise en tension modérée du câble.

À moyen terme, les risques de la technique sont : la rupture du câble et l'hypercorrection.

À plus long terme, on peut craindre également : une dégénérescence discale liée à l'hyperpression qui s'exerce sur les disques et complications respiratoires à long terme liées au matériel ou aux adhérences liées à la chirurgie.

## RECU

La description initiale du premier cas a été rapportée par Crawford et Lenke en 2010. Il s'agissait d'un enfant opéré à l'âge de huit ans pour une scoliose idiopathique thoracique droite de 40°. L'angle de Cobb était à 25° en postopératoire, 18° à 2 ans et 6° résiduel 4 ans après la chirurgie. Des clichés en bending latéral ont confirmé la mobilité des disques et des vertèbres dans la zone instrumentée.

Le devenir de ce patient pendant le reste de la poussée de croissance pubertaire n'est pas décrit dans l'article et n'a pas été publié depuis. Son évolution est intéressante puisqu'il a évolué vers une hypercorrection et a dû être opéré par arthrodèse d'une scoliose thoracique gauche.

Le second et le troisième article sont issus de l'équipe de Philadelphie et rapporte les résultats à 1 puis à 2 ans post-opératoires. Onze patients ont été opérés avec un angle de Cobb moyen de 44° à un score de Risser de 0,6 en moyenne. Le Cobb post-opératoire immédiat était de 20° et l'angle moyen à 2 ans était de 13,5°. Cyphose thoracique préopératoire moyenne 21°, 22° à 2 ans. Rotation 12° au scoliomètre en préopératoire, 7° au recul. Aucune complication grave n'a été rapportée. Deux patients ont dû être réopérés pour détendre le ligament du fait d'une hypercorrection.

Newton a rapporté récemment son expérience à propos de 17 patients avec au moins 2 ans de recul. L'angle de

Cobb préopératoire était de 52°, le score de Risser était toujours à 0. L'angle de Cobb post-opératoire immédiat était en moyenne à 31° et 27° au dernier recul. Dix patients ont dû être réopérés. Quatre pour ablation du ligament pour correction complète ou hypercorrection. Un pour ajouter un ligament en lombaire. Un pour remplacement d'un ligament qui s'était rompu. Enfin quatre patients ont nécessité une arthrodèse vertébrale devant la poursuite évolutive de la scoliose. Huit patients étaient suspects de rupture de ligament.

## CONCLUSION

La modulation de croissance par hauban vertébral antérieur est une technique très séduisante : notre expérience et celle de la littérature montre des corrections de scoliose qui vont jusqu'à une disparition totale de la courbure avec conservation d'une mobilité attestée par l'examen clinique et des clichés radiographiques dynamiques ; mais qui manque encore de recul. De nombreuses questions et hypothèses nécessiteront plusieurs années d'évaluations. Mais il n'est pas possible d'ignorer le caractère palliatif de l'arthrodèse vertébrale postérieure et de s'en contenter. La recherche doit poursuivre un objectif plus satisfaisant pour mieux prendre en charge les scolioses. Les progrès de la génétique et de l'imagerie permettront peut-être un jour, au moins un dépistage plus précoce des patients à risques. En cas d'évolution vers un tableau de scoliose chirurgicale la modulation de croissance propose une alternative qui apparaît aujourd'hui très intéressante. Elle donne un jour nouveau à la prise en charge de la scoliose avec des perspectives qui pourraient être très favorables pour les patients. Pour mieux comprendre les échecs observés chez certains patients, pour étayer, ou freiner, l'enthousiasme initial des promoteurs de cette technique et pour mieux en cerner les indications, il est indispensable de mettre en place des protocoles d'évaluations multicentriques de la modulation de croissance vertébrale antérieure.

## RÉFÉRENCES

- 1 Jobidon-Lavergne H, Kadoury S, Knez D, Aubin CÉ. Biomechanically driven intraoperative spine registration during navigated anterior vertebral body tethering. *Phys Med Biol*. 2019;64:115008.
- 2 Aoun SG, El Ahmadi TY, Vance AZ, Neeley O, Morrill KC. The Use of Prone Magnetic Resonance Imaging to Rule Out Tethered Cord in Patients With Structural Spine Anomalies: A Diagnostic Technical Note for Surgical Decision-making. *Cureus*. 2019;11:e4221.
- 3 Chen E, Sites BD, Rubenberg LA, Meador GD, Braun JT, Schroek H. Characterizing Anesthetic Management and Perioperative Outcomes Associated with a Novel, Fusionless Scoliosis Surgery in Adolescents. *AANA J*. 2019;87:404-410.
- 4 Newton PO, Kluck DG, Saito W, Yaszay B, Bartley CE, Bastrom TP. Anterior Spinal Growth Tethering for Skeletally Immature Patients with Scoliosis: A Retrospective Look Two to Four Years Postoperatively. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100:1691-1697.
- 5 Cobetto N, Aubin CE, Parent S. Surgical Planning and Follow-up of Anterior Vertebral Body Growth Modulation in Pediatric Idiopathic Scoliosis Using a Patient-Specific Finite Element Model Integrating Growth Modulation. *Spine Deform*. 2018;6:344-350.

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

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** ELOCTA 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI, 5000 UI, 6000 UI poudre et solvant pour solution injectable.

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque flacon contient nominalement 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI, 5000 UI, 6000 UI d'émorococog alfa. Après reconstitution, chaque mL de solution injectable contient environ 83 UI, 167 UI, 250 UI, 333 UI, 500 UI, 667 UI, 1000 UI, 1333 UI, 1667 UI, 2000 UI d'émorococog alfa. L'activité (Unités Internationales) est déterminée par la méthode chromogénique de la Pharmacopée européenne par comparaison avec un standard interne établi par rapport au standard de l'OMS pour le facteur VIII. L'activité spécifique d'ELOCTA est de 4 000 – 10 200 UI/mg de protéine. L'émorococog alfa est un facteur VIII de coagulation humain recombinant fusionné au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine [rFVIII<sub>h</sub>Fc] de 1 890 acides aminés. Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) sans aucun ajout de protéines exogènes d'origine humaine ou animale lors des étapes de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale. Excipient à effet notoire 0,6 mmol (ou 14 mg) de sodium par flacon. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

**FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre : poudre ou agglomérat lyophilisé, blanc à blanc cassé. Solvant : solution limpide et incolore d'eau pour préparations injectables.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ELOCTA est indiqué dans toutes les tranches d'âge.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie. **Posologie :** La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient. Le nombre d'unités de facteur VIII Fc recombinant administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), conformément au standard actuel de l'OMS pour les produits contenant du facteur VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International du facteur VIII plasmatique). Une UI d'activité du facteur VIII Fc recombinant correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un mL de plasma humain normal. **Traitement à la demande :** Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII Fc recombinant est basé sur des données empiriques selon lesquelles 1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dL. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante : Nombre d'Unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) × augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dL) × 0,5 (UI/kg par UI/dL). La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées selon l'efficacité clinique au cas par cas (voir rubrique 5.2 du RCP). On ne devrait pas observer de retard dans le délai d'obtention du pic d'activité. En cas de survenue de l'un des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dL) pendant la période correspondante. **Conseils pour établir la posologie d'ELOCTA lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie spécifiant degré d'hémorragie / type d'intervention chirurgicale et Taux de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dL) et Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours) :**

- Hémorragie :** a. Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal: 20240 (%) (UI/dl); Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation. <sup>1</sup> b. Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome: 30-60(%) (UI/dl); Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë. <sup>1</sup> c. Hémorragie engageant le pronostic vital: 60-100 (%) (UI/dl); Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
- Chirurgie :** a. Chirurgie mineure, dont extraction dentaire: 30-60(%) (UI/dl); Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation. <sup>1</sup> b. **Chirurgie majeure:** 80-100 (%) (UI/dl) (pré et postopératoire) ; Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures, selon les besoins, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL). <sup>1</sup> Chez certains patients et dans certaines circonstances, l'intervalle entre les doses peut être prolongé jusqu'à 36 heures. Voir la rubrique 5.2 du RCP pour les données pharmacocinétiques. **Prophylaxie :** Pour la prophylaxie à long terme, la dose recommandée est de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours. La dose peut être ajustée dans un intervalle de 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles entre les injections ou d'administrer des doses plus élevées. **Surveillance thérapeutique :** Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié du taux de facteur VIII plasmatique par dosage chromométrique (test de coagulation en un temps) ou par dosage chromogénique afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse au facteur VIII peut différer d'un patient à l'autre, entraînant des demi-vies et des récupérations variables. Chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids, il peut être nécessaire d'ajuster la dose définie selon le poids corporel. Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par une mesure de l'activité coagulante plasmatique du facteur FVIII de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable. Lorsqu'un test de coagulation *in vitro* en un temps basé sur le temps de céphaline activé (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats concernant l'activité plasmatique du facteur VIII peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et par l'étalon de référence utilisés pour le test. Ce point est particulièrement important lors d'un changement de laboratoire et/ou de réactif utilisé pour le test. **Personnes âgées :** L'expérience chez les patients âgés de ≥ 65 ans est limitée. **Population pédiatrique :** Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires (voir la rubrique 5.1 du RCP). Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte. **Mode d'administration :** ELOCTA est destiné à une administration par voie intraveineuse. ELOCTA doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit d'administration devra être déterminé en fonction du niveau de confort du patient et ne devra pas dépasser 10 mL/min au maximum. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP.

**CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active (facteur VIII de coagulation humain recombinant et/ou fragment Fc) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.

**EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (se manifestant par des symptômes tels que : un gonflement du visage, une éruption cutanée, une urticaire, une oppression thoracique et des difficultés à respirer, une sensation de brûlure et de picûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées vasomotrices, une urticaire généralisée, des céphalées, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie) ont été observées dans de rares cas et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec ELOCTA. La détection d'inhibiteurs se manifestera par une réponse clinique insuffisante. Il est alors recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

**Liste des effets indésirables :** Les fréquences indiquées ci-dessous ont été observées chez un total de 276 patients atteints d'hémophilie A sévère dans le cadre des études cliniques de phase III et d'une étude d'extension sur une durée allant jusqu'à quatre ans. Les effets indésirables ont été suivis pour un total de 893,72 sujet-années. Le nombre total de jours d'exposition a été de 80 848, avec une médiane de 294 (intervalle : 1 – 735) jours d'exposition par sujet. La liste ci-dessous présente les effets indésirables selon la classification de systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés). Les fréquences sont définies selon les critères suivants : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** Inhibition du facteur VIII (peu fréquent : PPT; très fréquent : PUP) (<sup>1</sup> La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités, PUP = patients non traités précédemment (previously- untreated patients)).

**Affections du système nerveux :** Céphalées (peu fréquent), Sensation vertigineuse (peu fréquent), Dysgueusie (peu fréquent).

**Affections cardiaques :** Bradycardie (peu fréquent).

**Affections vasculaires :** Hypertension (peu fréquent), Bouffées de chaleur (peu fréquent), Angiopathie<sup>2</sup> (peu fréquent) (<sup>2</sup> Termes utilisés par l'investigateur : douleur vasculaire après injection d'ELOCTA).

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Toux (peu fréquent).

**Affections gastro-intestinales :** Douleur abdominale basse (peu fréquent).

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Éruption cutanée (peu fréquent).

**Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Arthralgie (peu fréquent), Myalgie (peu fréquent), Dorsalgie (peu fréquent), Gonflement articulaire (peu fréquent).

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Malaise (peu fréquent), Douleur thoracique (peu fréquent), Sensation de froid (peu fréquent), Sensation de chaleur (peu fréquent).

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** Hypotension liée à la procédure (peu fréquent).

**Population pédiatrique :** Concernant les effets indésirables, il n'a pas été observé de différence entre les populations pédiatriques et adultes.

**Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be). **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX – Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 – Fax : (+33) 3 83 65 61 33 – E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg – Tél. : (+352) 2478 5592 – Fax : (+352) 2479 5615 – E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) – Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>.

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Suède.

**NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1046/001, EU/1/15/1046/002, EU/1/15/1046/003, EU/1/15/1046/004, EU/1/15/1046/005, EU/1/15/1046/006, EU/1/15/1046/007, EU/1/15/1046/008, EU/1/15/1046/009, EU/1/15/1046/010.

**MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale.

**DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 19 novembre 2015. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 9 juillet 2019. **NR REF :** NP-8729



# ELOCTA®

Can be personalised to all age groups and life situations, while offering the possibility for intensification of protection in people with haemophilia A:

|                 | Public Prices<br>01.01.2020<br>€ |
|-----------------|----------------------------------|
| Elocta® 250 IU  | 222,41                           |
| Elocta® 500 IU  | 435,43                           |
| Elocta® 1000 IU | 861,47                           |
| Elocta® 1500 IU | 1287,53                          |
| Elocta® 2000 IU | 1713,57                          |
| Elocta® 3000 IU | 2565,68                          |

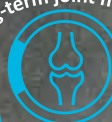
Early prophylaxis and  
effective protection from bleeds<sup>1,3</sup>



Physical activity<sup>5</sup>



Long-term joint health<sup>6</sup>



Well-established safety profile  
across all age groups<sup>4</sup>



Fast bleed resolution<sup>1,3</sup>



Protection during surgery<sup>7</sup>



ELOCTA®: proven protection in all ages and clinical settings<sup>1-7</sup>

PP-7409 - January 2020

 **sobi**  
rare strength

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. Prescribing information can be found on the back cover.

1. Mahlangu et al. Blood 2014. 2. Young et al. J Thromb Haemost 2015. 3. Nolan et al. Haemophilia 2016. 4. ELOCTA SmPC. 5. Quon et al. Haemophilia 2017. 6. Oldenburg et al. Haemophilia 2018. 7. Mahlangu et al. Thromb Haemost 2016.

 **ELOCTA®**  
efmoroctocog alfa  
(recombinant human coagulation factor VIII,  
Fc fusion protein)

Their future. **Now.**

# INNOVATIONS 2019

## EN ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

Une nouvelle technique innovante, la radiofréquence (RF) guidée sous échoendoscopie, représente potentiellement une alternative nettement moins invasive pour le traitement radical d'un insulinoïme bénin.

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, depuis juin 2018, nous avons pu traiter quatre patients avec insulinoïme bénin localisé par RF guidée sous échoendoscopie avec une sonde Starmed (Taewong). Dans tous les cas, l'efficacité du traitement a été immédiate, en général dès la fin de l'ablation.

L'insulinoïme constitue probablement la meilleure indication d'ablation par radiofréquence pancréatique guidée par échoendoscopie, du fait de la petite taille de ces tumeurs endocrines, du caractère exceptionnel de leur transformation maligne métastatique, et de la facilité et relative innocuité de la technique d'ablation.

*Raluca Maria Furnica<sup>1</sup>, Ivan Borbath<sup>2</sup>, Bernard Vandeleene<sup>1</sup>, Dominique Maiter<sup>1</sup>, Pierre Deprez<sup>2</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Radiofréquence guidée sous échoendoscopie, insulinoïme

### Endoscopic ultrasound-guided ablation: an interesting alternative in the treatment of benign localized insulinomas

Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency (RF) is an innovative technique that may represent an interesting and less invasive alternative for the radical treatment of patients with a benign insulinoma.

Since June 2018, we have been able to treat at the Cliniques universitaires Saint-Luc four patients with a localized benign insulinoma using a Starmed RF electrode (Taewong). The effectiveness of the treatment was evident immediately after the procedure in all patients.

Among all pancreatic neuroendocrine tumors, insulinomas are probably the best indication for endoscopic ultrasound-guided RF ablation due to their small size and low malignant potential, as well as the technique's relative safety.

#### KEY WORDS

Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation, insulinoma

### SOMMAIRE

**Radiofréquence guidée sous échoendoscopie : une alternative séduisante pour le traitement de l'insulinoïme bénin localisé**

### AFFILIATIONS

1. Service d'Endocrinologie et Nutrition, Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc
2. Service de Gastro-Enterologie, Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc

### CORRESPONDANCE

Dr. Raluca-Maria Furnica  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles (Belgique)

## Radiofréquence guidée sous échoendoscopie : une alternative séduisante pour le traitement de l'insulinome bénin localisé

L'insulinome se présente habituellement comme une lésion pancréatique hypervascularisée, très souvent unique, bénigne et de taille < 2 cm. Dans une série de 40 cas d'insulinomes traités aux Cliniques universitaires Saint Luc, 28 avaient une tumeur sporadique localisée avec un diamètre moyen de 14 mm (1). Le traitement classique de l'insulinome est chirurgical et consiste soit en une énucléation, ou une pancréatectomie partielle, avec un risque de complications post-opératoire assez élevé (2). Récemment, une nouvelle technique innovante, la radiofréquence guidée sous échoendoscopie, a été développée. Elle représente potentiellement une alternative nettement moins invasive pour le traitement radical d'un insulinome bénin.

Le courant de RF délivré par la sonde est un courant de type sinusoïdal avec une fréquence de 400 à 500 kHz qui est délivré par l'intermédiaire d'une électrode. Le principe est superposable à celui de l'action des micro-ondes dont les applications domestiques sont mieux connues. La fréquence du courant est cependant dix fois plus élevée (4 à 5 MHz) pour les micro-ondes. Le but de la RF est de thermo-coaguler les tissus proches de l'électrode, en provoquant une altération cellulaire irréversible par exposition à une température supérieure à 60 °C, maintenue pendant quelques secondes. Les dommages tissulaires vont directement dépendre de la température émise et de la durée de l'exposition. La technique est complétée par une injection de produit de contraste (Sonovue) qui doit montrer une absence de vascularisation dans la tumeur, indiquant une nécrose complète.

À ce jour, seuls 15 cas d'insulinomes traités par radiofréquence guidée par échoendoscopie ont été rapportés dans la littérature (3- 9), avec un suivi qui reste

cependant encore limité dans le temps (< 24 mois). L'étude prospective française (10), qui a étudié l'efficacité et la morbidité du traitement par ablation des tumeurs neuroendocrines, rapporte que même s'il persiste un résidu tumoral de nécrose, celui-ci disparaît dans la majorité des cas lors des contrôles à 1 an et 2 ans post-ablation. Finalement, le but du traitement est d'induire la nécrose des cellules tumorales neuroendocrines pour diminuer l'hypersécrétion d'insuline, sans qu'il soit nécessaire d'obtenir une ablation complète de la tumeur en raison du très faible potentiel prolifératif d'un insulinome bénin.

Aux cliniques universitaires Saint-Luc, depuis juin 2018, nous avons pu traiter quatre patients avec insulinome bénin localisé par radiofréquence (RF) guidée sous échoendoscopie avec une sonde Starmed (Taewong). Dans tous les cas, l'efficacité du traitement a été immédiate, en général dès la fin de l'ablation, avec survenue d'une pancréatite clinique et biologique légère dans 1 cas, qui n'a pas nécessité d'hospitalisation et d'évolution spontanément favorable. Dans 2 cas, le CT scan de contrôle a objectivé la persistance d'une plage hyporehaussante avec une couronne d'hyper-rehaussement périphérique. Celle-ci pouvait éventuellement correspondre à un résidu tumoral, mais cette hypothèse est peu probable vu l'absence de récurrence d'hypoglycémie 17,5 mois post-ablation.

L'insulinome constitue probablement la meilleure indication d'ablation par radiofréquence pancréatique guidée par échoendoscopie, du fait de la petite taille de ces tumeurs endocrines, du caractère exceptionnel de leur transformation maligne métastatique, et de la facilité et relative innocuité de la technique d'ablation. Des études multicentriques prospectives sont en cours et devraient apporter des réponses en termes d'efficacité à long terme.



Tumeur neuro-endocrine hypervascularisée centimétrique



Traitement par radiofréquence; on visualise la zone détruite, hyperéchogène



## RÉFÉRENCES

1. Furnica RM, Istasse L, Maiter D. A severe but reversible reduction in insulin sensitivity is observed in patients with insulinoma Ann Endocrinol (Paris). 2018 Feb; 79(1):30-36.
2. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Metso S, Kiviniemi U, Vornanen M, *et al.* Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland). Int J Endocrinol. oct 2018.
3. Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, Gupta R, Venugopal S, Kalpala R, *et al.* EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). Gastrointest Endosc. 2016; 83(1):234–239.
4. Choi JH, Seo DW, Song TJ, Park DH, Lee SS, Lee SK, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for management of benign solid pancreatic tumors. Endoscopy. 2018; 50(11):1099–1104.
5. Gueneau de Mussy P, Lamine F, Godat S, Marino L, Di GS, Gonzalez RE, *et al.* A case of benign insulinoma successfully treated with endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation. Endocrine Abstr. 2018; 56:121.
6. Thosani N, Sharma NR, Raijman I, Thosani AJ, Kannadath BS, Guider JC, *et al.* 483 Safety and efficacy of endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) in the treatment of pancreatic lesions: a multi-center experience. Gastrointest Endosc. 2018; 87(6):AB84.
7. Waung JA, Todd JF, Keane MG, Pereira SP. Successful management of a sporadic pancreatic insulinoma by endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation. Endoscopy. 2016; 48(S 01):E144–E145.
8. Bas-Cutrina F, Bargalló D, Gornals JB. Small pancreatic insulinoma: successful endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation in a single session using a 22-G fine needle. Dig Endosc. 2017; 29(5):636–638.
9. Oleinikov K, Dancour A, Epshtein J, Benson A, Mazeh H, Matalon T, *et al.* Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation: A New Therapeutic Approach for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Clin Endocrinol Metab. 104: 2637–2647, 2019.
10. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter Endoscopy 2019; 51(09): 836-842.

# INNOVATIONS 2019 EN GÉRIATRIE

## LA DÉPRESCRIPTION CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

La déprescription est le processus d'arrêt, de diminution ou de conversion d'une médication inappropriée, supervisé par un professionnel de la santé, qu'il soit médecin, pharmacien ou infirmier, dans le but d'améliorer la santé et de réduire les coûts. Cette démarche est devenue un sujet majeur de la prescription (appropriée), particulièrement chez le patient âgé et le patient en fin de vie.

Si la sécurité et les bénéfices globaux sont communément acceptés, sa mise en œuvre en pratique clinique ouvre encore de nombreuses pistes de recherche. Cet article abordera dans un premier temps le point de vue des acteurs : les patients, leurs proches ainsi que les professionnels de santé. Nous présenterons ensuite les données probantes concernant une classe médicamenteuse fréquemment évoquée pour ses effets secondaires, les agonistes des récepteurs aux benzodiazépines (BZRA). Enfin, les cas particuliers des personnes âgées résidant en maison de repos et des patients en fin de vie seront abordés.

*François-Xavier Sibille<sup>1,2</sup>, Catherine Péteïn<sup>3</sup>, Perrine Evrard<sup>3</sup>,  
Ariane Mouzon<sup>4</sup>, Stefanie Thevelin<sup>4</sup>, Marie de Saint-Hubert<sup>1,2</sup>, Anne Spinewine<sup>2,4</sup>*

**MOTS-CLÉS ►** Déprescription, freins, facilitateurs, agonistes de benzodiazépines, maison de repos, attitude des patients

### 2019 innovations in geriatry

Deprescription is the process of stopping, reducing, or switching an inappropriate medication to another deemed more appropriate, which is supervised by a healthcare professional (either a physician, pharmacist, or nurse) in order to improve health and reduce costs. It has gradually become a major topic in the (appropriate) prescription domain, especially in the elderly and end-of-life patients. While its global security and benefits are commonly accepted, routine implementation and optimization still needs to be further investigated in many research paths. We will first review the viewpoints of actors involved in the deprescribing process, namely patients and relatives, as well as health care professionals. Evidences concerning a specific medication class, benzodiazepine receptor agonists, will be reviewed. Finally, the article will outline how deprescription can be implemented in nursing home residents and end-of-life patients.

#### KEY WORDS

Deprescription, barriers, facilitators, benzodiazepine receptor agonists, nursing homes, patients' attitudes, older patients, end-of-life care

## SOMMAIRE

### Le point de vue du patient et de ses proches

*Catherine Péteïn, Stefanie Thevelin*

### Le point de vue du professionnel

*François-Xavier Sibille, Ariane Mouzon*

### L'exemple d'une classe médicamenteuse : les agonistes des récepteurs aux benzodiazépines (BZRA)

*François-Xavier Sibille, Perrine Evrard*

### La déprescription chez les personnes âgées résidents en maison de repos

*Perrine Evrard, Anne Spinewine*

### Les patients âgés en fin de vie

*Marie de Saint-Hubert, Anne Spinewine*

## AFFILIATIONS

1. CHU UCL Namur, service de médecine gériatrique, Yvoir
2. Institut de Recherche Santé et Société, UCLouvain, Bruxelles
3. Louvain Drug Research Institute, UCLouvain, Bruxelles
4. CHU UCL Namur, service de pharmacie clinique, Yvoir

## CORRESPONDANCE

Dr. François-Xavier Sibille  
CHU UCL Namur-Site Godinne  
Service de médecine gériatrique  
Avenue G. Threasse 1  
B-5530 Yvoir



L'intégration des préférences et des valeurs des patients dans les décisions de déprescription est au cœur des soins de haute qualité centrés sur le patient (1, 2). Dans le cadre d'une décision partagée, comprendre les perceptions des patients vis-à-vis de la déprescription est essentiel pour les professionnels de la santé. Les questionnaires « (revised) Patient's Attitudes Towards Deprescribing » (PATD et rPATD) permettent d'explorer les attitudes des personnes âgées envers la déprescription et d'engager une conversation avec le patient à ce propos (3, 4). Un des principaux apports de la version « revised » est qu'elle existe en une version pour l'aidant proche, permettant d'investiguer également les attitudes de ceux-ci par rapport à une éventuelle déprescription chez leur proche.

En 2019, deux études ont utilisé le rPATD (5, 6), et une étude le PATD (7). Elles ont montré que les patients âgés de plus de 65 ans ou plus et leurs aidants sont largement favorables (respectivement entre 68 et 88% et entre 65 et 84 %) à l'arrêt de l'un ou plusieurs de leurs médicaments si leur médecin disait que cela était possible (5-7), ce qui confirme ce qui a déjà été montré par la littérature précédente. Une adaptation transculturelle francophone du rPATD ainsi que la validation de cette version francophone du questionnaire (APAD) a été réalisée par des équipes de recherche en France, Suisse, Belgique et au Québec et est en cours de publication.

Si la grande majorité des personnes âgées semble ouverte par rapport à une éventuelle déprescription, il reste encore à explorer les facteurs qui expliquent la transition de l'intention vers l'action. En effet, les résultats rétrospectifs d'une étude au Canada ont montré que si 86% des personnes se sont dits volontaires avant une intervention visant la déprescription de quatre classes de médicaments (benzodiazépines, antihistaminiques de 1<sup>ère</sup> génération, sulfonamides et anti-inflammatoires non stéroïdiens), seules 41% y étaient parvenues (8).

Dans une autre étude, des chercheurs suisses ont interrogé des personnes âgées multimorbides et polymédiquées ayant refusé la proposition de déprescription de leur médecin traitant. Ils ont pu mettre en évidence deux barrières principales : une préférence pour le conservatisme et le *statu quo* ainsi que la fragmentation des soins médicaux, les patients rapportant un inconfort à arrêter un médicament prescrit par un autre prestataire (9). D'autre part, si la littérature précédente avait mis en évidence une réticence des médecins traitants à déprescrire par peur que leur patient ne se sente déprécié, aucun des patients interrogés dans cette étude n'en a fait mention (9). Les médecins peuvent donc aborder sereinement le sujet avec leurs patients.

L'éducation du patient est une stratégie clé pour impliquer le patient dans le processus de déprescription. Il existe de plus en plus d'outils de communication et d'information à destination des patients, mais la majorité n'est pas adaptée au niveau de littératie en santé de ces derniers et un tiers ne présente pas les bénéfices et risques potentiels de manière équilibrée (10). Cela est particulièrement interpellant quand on sait qu'un tiers des Belges a un bas niveau de littératie en santé et que cette proportion augmente à 54,5% pour les personnes âgées de 75 ans et plus (11). Une façon de remédier à ces biais serait d'inclure des patients dans le processus d'élaboration de ces livrets informatifs, comme cela a été testé en Australie (12).

Malgré ses nombreux avantages évidents (diminution du fardeau thérapeutique et financier, diminution de la polymédication et son cortège de risques iatrogènes) ou potentiels (outcomes cliniques positifs encore peu démontrés), la déprescription reste difficile à mettre en place. En effet, de nombreux freins sont mis en avant par les professionnels, dans les contextes ambulatoires, résidentiels ou hospitaliers.

L'évaluation du caractère approprié d'un traitement est à la base du processus de déprescription et revient majoritairement aux professionnels de santé, or le croisement de multiples médications et comorbidités est un défi. En 2019, la Société Américaine de Gériatrie a mis à jour la liste de Beers, qui représente un consensus concernant les médications potentiellement inappropriées (MPI) chez les patients âgés (13). Elle propose par exemple un tableau reprenant les médications à propriétés anticholinergiques fortes. Une équipe canadienne a montré que l'utilisation d'un guide de déprescription permet de réduire ou arrêter significativement plus de médications que dans la routine, et que dans le groupe intervention, les réadmissions et les consultations aux urgences dans les trente jours tendent à se réduire (14). Ces outils (listes, guidelines) ainsi que des algorithmes de déprescription récemment conçus, sont utiles pour limiter certaines barrières que sont le manque de conscience des MPI ou l'inertie de la plupart des médecins face à la déprescription. Toutefois, leur mise en œuvre n'est pas aisée dans la routine clinique. Ce processus peut être soutenu par un outil électronique de support à la décision en créant des opportunités de déprescription, même si les équipes soignantes devront toujours intégrer le contexte clinique (15). Par ailleurs, la formation améliore l'auto-efficacité des (dé)prescripteurs, et facilite ce processus. Une journée de formation consacrée à l'utilisation du GPGP (*Good Palliative-Geriatric- Practice*) par exemple, augmente significativement la quantité de médicaments déprescrits, que cela soit dans un service hospitalier de médecine interne ou bien en médecine générale, bien que dans une moindre mesure pour la première ligne (16). Enfin, une communication efficace avec les autres professionnels ainsi qu'avec le patient est indispensable. En outre, un travail interdisciplinaire est précieux dans ce processus. Une étude de cohorte américaine réalisée chez 568 patients de plus de 80 ans montre par exemple une déprescription de 26,8% des MPI avec une équipe interdisciplinaire comprenant un pharmacien clinicien comparé à 16,1% dans une équipe de soins habituelle (17).

Scott *et al.* ont investigué les freins et les facilitateurs au processus de déprescription, spécifiquement à l'hôpital, à travers des groupes de discussion avec des gériatres et des pharmaciens (18). Quatre thèmes en sont ressortis. Premièrement, on note une influence du rôle des différents professionnels. Par exemple, la nature généraliste des gériatres et des pharmaciens cliniciens favorise la déprescription, contrairement aux praticiens spécialistes d'un système (cardiologue, pneumologue, infectiologue,...). Ensuite, l'environnement du patient entre en compte. Ainsi, bien que l'hospitalisation d'un patient puisse être une bonne porte d'entrée à la dé-prescription, le côté aigu de la situation focalise les énergies ailleurs que sur celle-ci. Le patient n'est pour la même raison pas toujours enclin à participer à une décision partagée à ce moment-là. Il est par ailleurs indispensable d'améliorer la communication avec le secteur ambulatoire pour que les efforts de déprescription hospitaliers ne soient pas éphémères. Troisièmement, la considération des résultats de la déprescription (risques et bénéfices potentiels versus ceux liés à une poursuite des traitements) est un facteur clef influençant le comportement de dé-prescription. Enfin, le processus est aussi impacté par les attitudes vis-à-vis des médicaments. Les patients peuvent d'un côté être attachés à leurs médicaments tout en souhaitant diminuer le nombre de ceux-ci.

Ces différents travaux de 2019 peuvent servir à mettre en avant des méthodes ou des actions facilitatrices, permettant de lever une partie des multiples barrières encore présentes à la dé-prescription. Ceci dans le but d'aider les prestataires de soins dans cette tâche complexe mais pleine de sens.

## L'exemple d'une classe médicamenteuse : les agonistes des récepteurs aux benzodiazépines (BZRA)

François-Xavier Sibille, Perrine Evrard

Les agonistes des benzodiazépines sont une classe médicamenteuse privilégiée pour la déprescription chez le sujet âgé étant donné leur profil bénéfices-risques nettement défavorable et la dépendance rapidement induite. Une étude canadienne a implémenté une intervention non médicamenteuse efficace et sûre (une revue de médicaments, une brochure d'éducation du patient « EMPOWER » (19) et au moins une séance de conseil par un pharmacien clinicien ou un médecin), couplée à une substitution médicamenteuse (antidépresseur, mélatonine ou neuroleptique) en cas de majoration de l'anxiété. Toutefois, le faible effectif de l'échantillon (12 patients) ne permet pas de juger de sa généralisation (20). Malgré l'existence et l'importance de lignes directrices générales, une attitude centrée sur le patient et idéalement une prise de décision partagée sont cruciales pour la réussite du

processus. Ainsi, dans une étude néo-zélandaise en maison de repos, 96% des résidents ont accepté la proposition de déprescription discutée avec leur médecin traitant après proposition du pharmacien (21). Cette même étude a révélé une amélioration du nombre de chute, des affects dépressifs et des scores de fragilité six mois après l'intervention. Toutefois, la cognition et la qualité de vie n'était pas améliorée à ce même délai. Une revue systématique a, elle, investigué les alternatives médicamenteuses possibles aux benzodiazépines et Z-drugs dans les troubles du sommeil, mais n'a pas pu dégager de conclusions robustes à cause d'un niveau de preuve limité et aucune de molécule avec un effet possible n'était disponible en Belgique (22). Cet article renforce donc les recommandations de prise en charge non-médicamenteuse des troubles du sommeil

## La déprescription chez les personnes âgées résidents en maison de repos

Perrine Evrard, Anne Spinewine

Si la déprescription a été démontrée bénéfique chez la personne âgée, qu'en est-il pour les résidents de maison de repos et de soins ? En effet, cette partie grandissante de la population (8.5% des patients âgés de 65 ans et plus en 2016) représente un cas particulier, de par son plus grand niveau de fragilité et une prévalence élevée de multimorbidité et polymédication. Par ailleurs, les soins en maison de repos impliquent une approche multidisciplinaire avec de nombreux intervenants pouvant influencer les choix de traitement, sans oublier l'impact potentiel des familles.

Dans ce contexte particulier, de nombreuses interventions visant à promouvoir la déprescription d'une ou plusieurs classes médicamenteuses ont été évaluées. Une revue systématique regroupant 41 études randomisées contrôlées analysant la déprescription en maison de repos a été réalisée (23). Il en ressort que ces interventions permettent de diminuer la proportion de résidents recevant une prescription potentiellement inappropriée de 59%. De plus, les interventions de revue de médication individuelle conduites par un médecin et/ou pharmacien ont permis une réduction de la mortalité toute cause confondue de 26%, et une réduction du nombre de patients expérimentant des chutes de 24%. Ainsi, la déprescription serait associée à des outcomes bénéfiques pour le patient. Il reste cependant encore nécessaire de mieux comprendre les effets de telles interventions sur d'autres critères d'évaluation tels que la

qualité de vie, l'état fonctionnel, et les coûts.

Une étude qualitative réalisée en 2019 a identifié la présence de différentes barrières et facilitateurs à la réalisation de revue médicamenteuse en maison de repos (24). Globalement, l'importance d'une bonne communication interprofessionnelle ainsi qu'avec le résident y est soulignée, ainsi que l'importance d'une bonne compréhension du projet du résident.

En Belgique, plusieurs interventions ont déjà été mises en place dans des maisons de repos. Par exemple, l'étude COME-ON (étude contrôlée en grappe avec 1804 résidents dans 54 maisons de repos) a analysé l'impact d'une intervention complexe comprenant la formation des professionnels de santé, des concertations multidisciplinaires locales et des revues de médication interdisciplinaires (médecin généraliste, pharmacien, infirmier). Globalement, l'intervention a été correctement implémentée dans les différentes maisons de repos, avec un bon degré de satisfaction des participants (25). Les modifications de traitement les plus souvent décidées par les équipes étaient l'arrêt de médicaments. Dans le groupe intervention, il a été observé une diminution significative de l'utilisation des anti-thrombotiques (-4.5%), des médicaments pour l'ulcère et le reflux gastro-œsophagien (-6.1%), des sédatifs et hypnotiques (-3.1%) ainsi que des hypolipémiants (-9.6%) (26). En Flandres, un autre

type d'intervention, ciblant spécifiquement la réduction des psychotropes, a été analysé (27). Ainsi, le personnel soignant a été formé sur l'utilisation des psychotropes et les alternatives non pharmacologiques, et une transition vers des soins orientés autour du résident a été effectuée. Après 12 mois, une réduction significative de l'utilisation à long-

terme des psychotropes (62.0 à 52.9%,  $p<0.001$ ), ainsi que de l'utilisation combinée d'antipsychotiques (31.5 à 24.0%  $p=0.001$ ) a été observée. L'ensemble de ces éléments nous montre que la déprescription dans nos maisons de repos belges est réalisable et digne d'intérêt.

## Les patients âgés en fin de vie

*Marie de Saint-Hubert, Anne Spinewine*

La plupart des patients âgés décèdent dans un contexte de comorbidités chroniques et multiples. Malgré une espérance de vie limitée, les patients âgés en fin de vie reçoivent un nombre important de médicaments, avec un risque accru d'effets secondaires. Ce constat soulève la question de soins potentiellement futiles : quel est l'intérêt d'initier et/ou de continuer des médicaments certes utiles à long terme, mais qui ne procurent pas de bénéfice à court terme sur les symptômes et la qualité de vie ? De plus, les préférences des patients en fin de vie évoluent et privilégient le confort et l'absence de douleur. La prescription médicamenteuse chez ces patients devrait tenir compte de ces éléments et évoluer vers des objectifs palliatifs plus que curatifs. Deux études récentes nous éclairent sur l'utilisation des médicaments dont l'intérêt est potentiellement limité en fin de vie.

Une étude de cohorte suédoise a étudié l'utilisation de médicaments d'intérêt clinique discutable au cours des 3 derniers mois de vie chez des patients âgés de 75 ans et plus (28). À partir d'une base de données administrative, près de

60.000 dossiers-patients ont été analysés. Seules étaient incluses les personnes décédées atteintes de maladies chroniques, avec au moins un critère nécessitant des soins palliatifs sur base d'un algorithme établi et en réalisant une analyse de sensibilité pour les décès jugés potentiellement inattendus.

Les médicaments d'intérêt questionnable provenaient d'une liste issue d'un processus Delphi, impliquant 49 experts européens et publiée récemment (29). Le critère de jugement était la poursuite ou l'initiation d'un médicament appartenant à cette liste. Au cours des 3 derniers mois de vie, les patients recevaient en moyenne 8,9 médicaments différents ( $SD=4,7$ ). Les résultats montrent que chez respectivement 32 et 14% des patients, au moins un médicament d'intérêt discutable a été continué ou initié. Les médicaments les plus souvent identifiés sont repris en tableau 1.

**Tableau 1. Médicaments d'intérêt clinique discutable (classe médicamenteuse et code ATC) fréquemment prescrits au cours des 3 derniers mois de vie**

| MÉDICAMENTS POURSUIVIS                      | MÉDICAMENTS INITIÉS                                                            |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Statines et autres hypolipémiantes (C10A)   | Statines et autres hypolipémiantes (C10A)                                      |
| Médicaments utilisés dans la démence (N06D) | Traitement de l'anémie (B03A, B03B, B03XA01)                                   |
| Calcium (A12A)                              | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II (C09) |
| Traitement de l'ostéoporose (M05B)          | Anticoagulants oraux (B01AA, B01AE, B01AF)                                     |
| Vitamine D (A11CC)                          |                                                                                |

Parmi les facteurs indépendamment associés à la poursuite d'un médicament : un âge plus jeune, le décès des suites d'une défaillance d'organe (*versus* le décès des suites d'un cancer), un niveau de fragilité accru et un nombre de comorbidités plus élevé. Pour ce qui est de l'initiation d'un traitement, plusieurs facteurs sont mis en évidence : un niveau accru de comorbidité, un niveau de fragilité moindre et le fait de résider à domicile (*versus* en maison de repos).

Une deuxième étude réalisée en Belgique a également étudié l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés en fin de vie, fait des constats assez similaires (30). L'outil utilisé pour identifier ces médicaments s'appelle STOPPfrail (31). Développé via une méthode de *consensus*, cet outil comporte une liste de 27 médicaments (ou

classes médicamenteuses) dont l'arrêt doit être envisagé pour les personnes avec une espérance de vie inférieure à 12 mois. Au départ d'un registre de près de 75.000 personnes de 75 ans et plus décédées en 2012, l'équipe de recherche a montré que l'utilisation de ces médicaments potentiellement inappropriés 6 à 12 mois avant leur décès était importante. Les hypolipémiants étaient la classe médicamenteuse la plus fréquente. Un arrêt d'au moins un médicament potentiellement inapproprié dans les 4 derniers mois de vie a été constaté pour seulement 20% des personnes. Pour 50%, aucun arrêt de ces médicaments n'a été observé. Les facteurs associés à l'arrêt incluaient une hospitalisation récente, le fait de résider en maison de repos, le sexe féminin et la polymédication.

## EN CONCLUSION, QUE FAUT-IL RETENIR ?

- Il est possible d'identifier certains médicaments potentiellement inappropriés grâce à une liste d'indicateurs cliniques.
- Pour envisager un processus de déprescription, il est indispensable de prendre en compte les préférences des patients et leurs proches, à travers un processus de décision partagée, ainsi que des barrières au niveau des professionnels. L'information sur les bénéfices et les risques de la poursuite et de l'arrêt des médications en est une étape-clé
- Les praticiens craignent souvent à tort de porter préjudice, d'être considéré comme négligent ou de fermer la porte à tout espoir du patient.
- Déterminer le moment optimal pour réévaluer les traitements est donc délicat. Aborder des questions de fin de vie nécessite de bonnes aptitudes de communication et une formation qui manquent souvent en pratique.
- La prescription inappropriée pendant les derniers mois

de vie concerne la poursuite de traitements chroniques et, dans une moindre mesure, l'initiation d'un nouveau traitement. Cette différence peut s'expliquer par le fait qu'il est plus facile d'éviter de prescrire que d'arrêter un traitement en cours.

- Les patients âgés, multimorbides et fragiles, reçoivent fréquemment (30-50% des cas) des médicaments potentiellement inappropriés. Leur intérêt clinique est discutable eu égard à la notion de 'time-to-benefit' (durée de traitement nécessaire pour obtenir un bénéfice chez les patients traités), alors que le risque d'effets secondaires est bien présent.



## RÉFÉRENCES

1. Jansen J, *et al.* Too much medicine in older people? Deprescribing through shared decision making. *Bmj*. 2016; 353: i2893.
2. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making—pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med*. 2012; 366(9): 780-1.
3. Reeve E, *et al.* Development and validation of the patients' attitudes towards deprescribing (PATD) questionnaire. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(1): 51-6.
4. Reeve E, *et al.* Development and Validation of the Revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing (rPATD) Questionnaire: Versions for Older Adults and Caregivers. *Drugs Aging*. 2016; 33(12): 913-928.
5. Kua KP, Saw PS, Lee SWH. Attitudes towards deprescribing among multi-ethnic community-dwelling older patients and caregivers in Malaysia: a cross-sectional questionnaire study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2019; 41(3): 793-803.
6. Reeve E, Low F, Hilmer SN. Attitudes of Older Adults and Caregivers in Australia toward Deprescribing. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019; 67(6): 1204-1210.
7. Aoki T, *et al.* Factors associated with patient preferences towards deprescribing: a survey of adult patients on prescribed medications. *International Journal of Clinical Pharmacy*; 2019; 41(2): 531-537.
8. Turner JP, *et al.* Patients beliefs and attitudes towards deprescribing: can deprescribing success be predicted? *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2019.
9. Zechmann S, *et al.* Barriers and enablers for deprescribing among older, multimorbid patients with polypharmacy: an explorative study from Switzerland. *BMC Family Practice*, 2019; 20(1): 64.
10. Fajardo MA, *et al.* Availability and readability of patient education materials for deprescribing: An environmental scan. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(7): 1396-1406.
11. Rondia, K, *et al.* Health literacy: what lessons can be learned from the experiences of other countries? 2019, Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 322. D/2019/10.273/63.
12. Jokanovic N, *et al.* Development of consumer information leaflets for deprescribing in older hospital inpatients: a mixed-methods study. *BMJ Open*. 2019; 9(12): e033303.
13. Panel, B.t.A.G.S.B.C.U.E., American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 0(0).
14. Edey R, *et al.* Impact of deprescribing rounds on discharge prescriptions: an interventional trial. *Int J Clin Pharm*. 2019; 41(1): 159-166.
15. McDonald EG, *et al.* The MedSafer Study: A Controlled Trial of an Electronic Decision Support Tool for Deprescribing in Acute Care. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019; 67(9): 1843-1850.
16. Bilek AJ, *et al.* Teaching physicians the GPGP method promotes deprescribing in both inpatient and outpatient settings. *Ther Adv Drug Saf*. 2019; 10: 2042098619895914.
17. Ammerman CA, *et al.* Potentially Inappropriate Medications in Older Adults: Deprescribing with a Clinical Pharmacist. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67(1): p. 115-118.
18. Scott S, *et al.* Development of a hospital deprescribing implementation framework: A focus group study with geriatricians and pharmacists. *Age Ageing*. 2019; 49(1): 102-110.
19. Martin P, Tannenbaum C. Use of the EMPOWER brochure to deprescribe sedative-hypnotic drugs in older adults with mild cognitive impairment. *BMC Geriatr*. 2017; 17(1): 37.
20. Carr F, *et al.* Deprescribing benzodiazepines among hospitalised older adults: quality improvement initiative. *BMJ Open Qual*. 2019; 8(3): e000539.
21. Ailabouni N, Mangin D, Nishtala PS. DEFEAT-polypharmacy: deprescribing anticholinergic and sedative medicines feasibility trial in residential aged care facilities. *Int J Clin Pharm*. 2019; 41(1): 167-178.
22. Sys J, *et al.* Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019.
23. Kua C.H, Mak VSL, Huey Lee SW. Health Outcomes of Deprescribing Interventions Among Older Residents in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019; 20(3): 362-372.e11.
24. Wouters, H, *et al.* Barriers and Facilitators of Conducting Medication Reviews in Nursing Home Residents: A Qualitative Study. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1026.
25. Anrys, P, *et al.* Process evaluation of a complex intervention to optimize quality of prescribing in nursing homes (COME-ON study). *Implement Sci*. 2019; 14(1): 104.
26. Strauven G, *et al.* Cluster-Controlled Trial of an Intervention to Improve Prescribing in Nursing Homes Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019; 20(11): 1404-1411.
27. Wauters M, *et al.* Reducing Psychotropic Drug Use in Nursing Homes in Belgium: An Implementation Study for the Roll-Out of a Practice Improvement Initiative. *Drugs and Aging*. 2019; 36(8): 769-780.
28. Morin, L, *et al.* How many older adults receive drugs of questionable clinical benefit near the end of life? A cohort study. *Palliative Medicine*. 2019; 33(8): 1080-1090.
29. Morin, L, *et al.* Adequate, questionable, and inadequate drug prescribing for older adults at the end of life: a European expert consensus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74(10): 1333-1342.
30. Paque, K, *et al.* Discontinuation of medications at the end of life: A population study in Belgium, based on linked administrative databases. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(4): 827-837.
31. Lavan AH, *et al.* STOPPfrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing*. 2017; 46(4): 600-607.

# INNOVATIONS 2019 EN GYNÉCOLOGIE

En 2019, de belles avancées ont été faites en matière de préservation de la fertilité chez les femmes. Nos recherches au laboratoire de gynécologie se sont principalement concentrées sur l'amélioration de la cryopréservation et transplantation de tissu ovarien, ainsi que sur le développement de l'ovaire artificiel.

*Camille Hossay<sup>1</sup>, Marie-Madeleine Dolmans<sup>2</sup>*

**MOTS-CLÉS ►** Cryopréservation de tissu ovarien, activation folliculaire, cellules souches dérivées de tissu adipeux, ovaire artificiel, protéomique

## Advances made in fertility preservation in women

In 2019, major advances have been made in the field of fertility preservation in women. Our research mainly focused on improving ovarian tissue cryopreservation and transplantation, and the development of an artificial ovary.

### KEY WORDS

Ovarian tissue cryopreservation, follicle activation, adipose-derived stems cells, artificial ovary, proteomics

## SOMMAIRE

Les avancées en matière de préservation de la fertilité chez la femme

## AFFILIATIONS

1. Université Catholique de Louvain, Pôle de Recherche en Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Bruxelles
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Gynécologie, Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. Marie-Madeleine Dolmans  
Université catholique de Louvain, Pôle de Recherche en  
Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Gynécologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
marie-madeleine.dolmans@uclouvain.be

## Les avancées en matière de préservation de la fertilité chez la femme

L'année 2019 fut riche en nouveautés et découvertes dans le département de recherche du service de Gynécologie. L'amélioration des techniques de préservation de la fertilité des patientes devant recourir à des traitements gonadotoxiques est notre cheval de bataille. Pour ces patientes, différentes options de préservation de la fertilité peuvent être proposées avant un traitement par chimio- et/ou radiothérapie avec notamment la cryopréservation d'ovocytes et/ou d'embryons, et la cryopréservation de tissu ovarien (Figure 1).

La cryopréservation de tissu ovarien a attiré l'attention de nombreux scientifiques ces derniers temps, avec plus de 130 naissances vivantes décrites chez l'Homme dans le monde entier (1). Ce n'est qu'en décembre 2019 que cette technique a été reconnue par l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) comme n'étant plus expérimentale (2). Cependant, un des inconvénients majeurs de cette procédure est qu'elle nécessite une greffe avasculaire du tissu ovarien cryopréservé-décongelé, exposant le tissu greffé à une période d'ischémie d'environ une semaine, le temps de la néo-angiogenèse, et entraînant la perte de nombreux follicules. Il existe deux mécanismes à l'origine de la perte folliculaire massive observée après la transplantation de tissu ovarien cryopréservé : (1) l'activation folliculaire (aussi appelée burnout folliculaire) et (2) l'atrésie folliculaire, directement liée à l'ischémie.

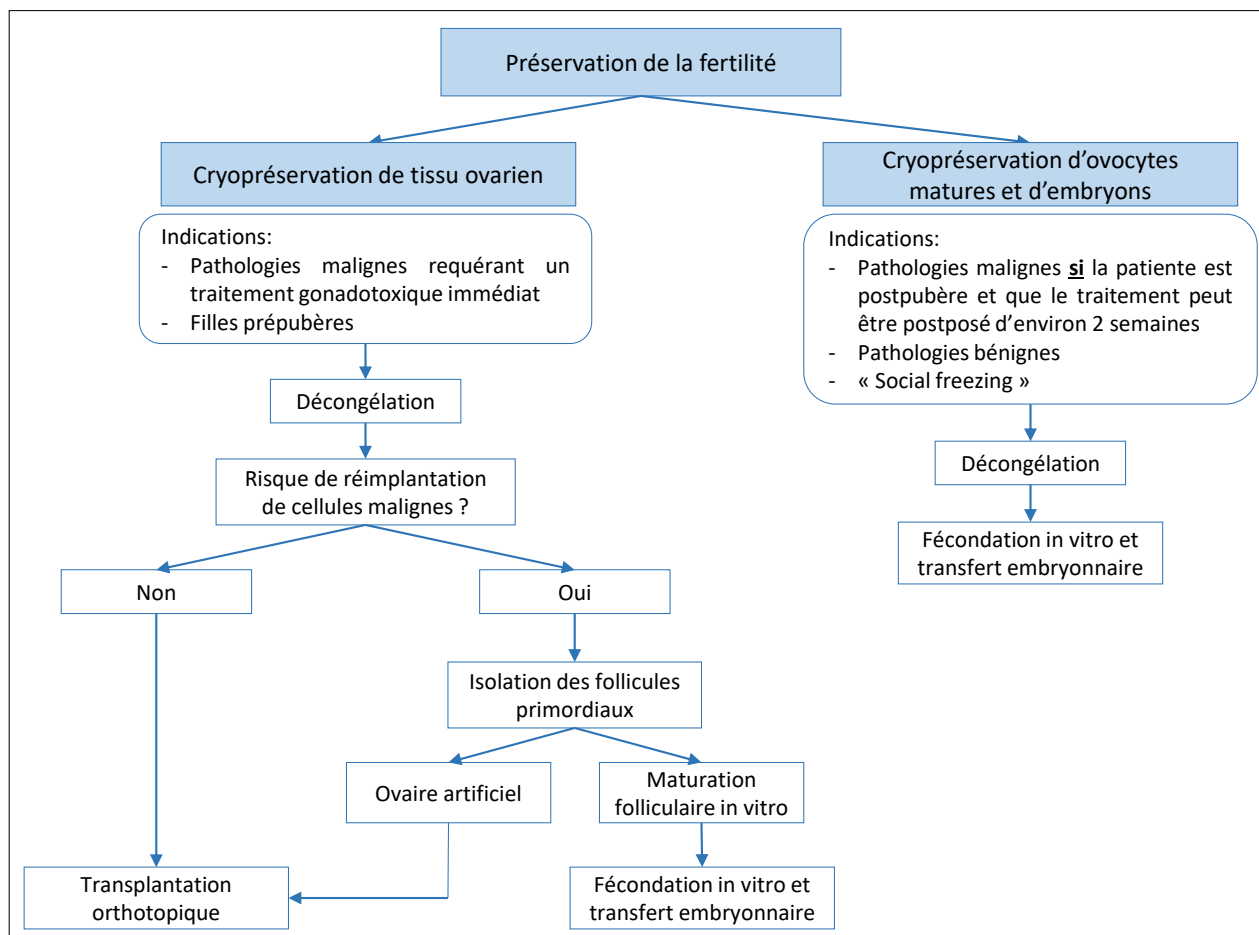
Dans le courant de l'année 2019, nous avons mis en évidence les voies de signalisation impliquées dans le burnout folliculaire. Il s'agit des voies de signalisations PI3K-Akt et Hippo, toutes deux responsables d'une activation folliculaire excessive (3,4).

Afin de limiter cette perte folliculaire liée à la fenêtre ischémique lors de la transplantation du tissu, nous avons mis au point une technique permettant de stimuler la néo-angiogenèse au niveau du site de greffe en utilisant des cellules souches dérivées de tissu adipeux. En quelques mots, nous préparons le site de greffe en y apposant des cellules souches dérivées de tissu adipeux deux semaines avant la transplantation du tissu ovarien. Ces cellules ont la propriété de synthétiser différents facteurs de croissance permettant la stimulation de la vascularisation du site de greffe. Cette technique de transplantation en deux temps permet de raccourcir la fenêtre ischémique et donc de préserver un plus grand nombre de follicules, permettant ainsi d'allonger la durée de vie des greffons (5,6).

L'équipe de recherche développe également l'ovaire artificiel. En effet, pour les patientes atteintes d'un cancer ayant un tropisme métastatique pour l'ovaire ou pour les patientes atteintes d'un cancer hématologique, la transplantation de tissu ovarien représente un risque de réimplantation de cellules malignes éventuellement présentes dans celui-ci (7). L'idée est d'isoler les follicules ovariens de leur stroma environnant et de les incorporer dans une matrice biocompatible pour la transplantation. En cette année 2019, notre laboratoire a fait de belles avancées en matière de protéomique dans le but de permettre la conception d'une matrice répondant à tous les critères requis pour soutenir la quiescence ainsi que la croissance folliculaire (8).

L'espoir d'améliorer les chances de devenir maman pour les patientes guéries d'un cancer représente une motivation énorme pour tous nos chercheurs.

Figure 1. Arbre décisionnel en oncofertilité



## RÉFÉRENCES

1. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion (2019). *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022-1033.
3. Masciangelo R, Hossay C, Donnez J, Dolmans MM. Does the Akt pathway play a role in follicle activation after grafting of human ovarian tissue? *Reprod BioMed Online*. 2019a;39(2):196-198.
4. Masciangelo R, Hossay C, Chiti MC, Manavella DD, Amorim CA, Donnez J, Dolmans MM. Role of the PI3K and Hippo pathways in follicle activation after grafting of human ovarian tissue. *J Assist Reprod Genet*. 2019b. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01628-1>
5. Cacciottola L, Manavella DD, Amorim CA, Donnez J, Dolmans MM. In vivo characterization of metabolic activity and oxidative stress in grafted human ovarian tissue using microdialysis. *Fertil Steril*. 2018;110(3):534-544.
6. Manavella DD, Cacciottola L, Payen VL, Amorim CA, Donnez J, Dolmans MM. Adipose tissue-derived stem cells boost vascularization in grafted ovarian tissue by growth factor secretion and differentiation into endothelial cell lineages. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(4):184-193.
7. Dolmans MM and Amorim CA. Construction and use of artificial ovaries. *Reprod*. 2019;158(5):F15-F25.
8. Ouni E, Vertommen D, Chiti MC, Dolmans MM, Amorim CA. A Draft Map of the Human Ovarian Proteome for Tissue Engineering and Clinical Applications. *Mol Cell Proteomics*. 2019;18(Suppl 1):S159-S173.

▼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. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

Price pending on reimbursement approval.

**NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT.** Hemlibra 30 mg/mL solution for injection. Hemlibra 150 mg/mL solution for injection. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Hemlibra 30 mg/mL solution for injection. Each mL of solution contains 30 mg of emicizumab\*. Each vial of 1 mL contains 30 mg of emicizumab at a concentration of 30 mg/mL. Hemlibra 150 mg/mL solution for injection. Each mL of solution contains 150 mg of emicizumab\*. Each vial of 0.4 mL contains 60 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL. Each vial of 0.7 mL contains 105 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL. Each vial of 1 mL contains 150 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL. \* Emicizumab is a humanised monoclonal modified immunoglobulin G4 (IgG4) antibody produced using recombinant DNA technology in mammalian Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. For the full list of excipients, see section 6.1. **PHARMACEUTICAL FORM.** Solution for injection. Colourless to slightly yellow solution. **Therapeutic indications.** Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with •haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors •severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency, FVIII < 1%) without factor VIII inhibitors. Hemlibra can be used in all age groups. **Posology and method of administration.** Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia and/or bleeding disorders. **Posology.** Treatment (including routine prophylaxis) with bypassing agents (e.g. aPCC and rFVIIa) should be discontinued the day before starting Hemlibra therapy (see section 4.4). Factor VIII (FVIII) prophylaxis may be continued for the first 7 days of Hemlibra treatment. The recommended dose is 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks (loading dose), followed by maintenance dose of either 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks, or 6 mg/kg every four weeks, all doses administered as a subcutaneous injection. The loading dose regimen is the same, irrespective of the maintenance dose regimen. The maintenance dose regimen should be selected based on physician and patient/caregiver dosing regimen preference to support adherence. The patient dose (in mg) and volume (in mL) should be calculated as follows: •Loading dose (3 mg/kg) once weekly for the first 4 weeks: Patient bodyweight (kg) x dose (3 mg/kg) = total amount (mg) of emicizumab to be administered. •Followed by a maintenance dose of either 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks or 6 mg/kg every four weeks, from week 5 on: Patient bodyweight (kg) x dose (1.5; 3 or 6 mg/kg) = total amount (mg) of emicizumab to be administered. The total volume of Hemlibra to be injected subcutaneously is calculated as follows: Total amount (mg) of emicizumab to be administered ÷ vial concentration (mg/mL) = total volume of Hemlibra (mL) to be injected. Different Hemlibra concentrations (30 mg/mL and 150 mg/mL) should not be combined in the same syringe when making up the total volume to be administered. A volume greater than 2 mL per injection should not be administered. **Duration of treatment.** Hemlibra is intended for long-term prophylactic treatment. **Dosage adjustments during treatment.** No dosage adjustments of Hemlibra are recommended. **Delayed or missed doses.** If a patient misses a scheduled subcutaneous injection of Hemlibra, the patient should be instructed to take the missed dose as soon as possible, up to a day before the day of the next scheduled dose. The patient should then administer the next dose on the usual scheduled dosing day. The patient should not take two doses on the same day to make up for a missed dose. **Special populations. Paediatric.** No dose adjustments are recommended in paediatric patients (see section 5.2). There are no data in patients less than 1 year of age. **Elderly.** No dose adjustments are recommended in patients ≥ 65 years of age (see sections 5.1 and 5.2). There are no data in patients over 77 years old. **Renal and hepatic impairment.** No dose adjustments are recommended in patients with mild, renal or hepatic impairment (see section 5.2). There are limited data available on the use of Hemlibra in patients with moderate renal or hepatic impairment. Emicizumab has not been studied in patients with severe renal or hepatic impairment. **Management in the perioperative setting.** The safety and efficacy of emicizumab have not been formally evaluated in the surgical setting. Patients have had surgical procedures without discontinuing emicizumab prophylaxis in clinical trials. If bypassing agents (e.g. aPCC and rFVIIa) are required in the perioperative period, please refer to the dosing guidance on the use of bypassing agents in section 4.4. If FVIII is required in the perioperative period, please refer to section 4.5. When monitoring a patient's underlying hemostatic activity, please refer to section 4.4 for laboratory tests unaffected by emicizumab. **Immune tolerance induction (ITI).** The safety and efficacy of emicizumab in patients receiving ongoing immune tolerance induction have not yet been established. No data are available. **Method of administration.** Hemlibra is for subcutaneous use only, and it should be administered using appropriate aseptic technique (see section 6.6). The injection should be restricted to the recommended injection sites: the abdomen, the upper outer arms and the thighs (see section 5.2). Administration of Hemlibra subcutaneous injection in the upper outer arm should be performed by a caregiver or healthcare professional. Alternating the site of injection may help prevent or reduce injection site reactions (see section 4.8). Hemlibra subcutaneous injection should not be administered into areas where the skin is red, bruised, tender or hard, or areas where there are moles or scars. During treatment with Hemlibra, other medicinal products for subcutaneous administration should, preferably, be injected at different anatomical sites. **Administration by the patient and/or caregiver.** Hemlibra is intended for use under the guidance of a healthcare professional. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject Hemlibra, or the patient's caregiver may administer it, if their physician determines that it is appropriate. The physician and the caregiver should determine the appropriateness of the child self-injecting Hemlibra. However, self-administration is not recommended for children below 7 years of age. For comprehensive instructions on the administration of Hemlibra, see section 6.6 and package leaflet. **Contraindications.** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **Undesirable effects. Summary of the safety profile.** The most serious adverse drug reactions (ADRs) reported from the clinical trials with Hemlibra were thrombotic microangiopathy (TMA) and thrombotic events, including cavernous sinus thrombosis (CST) and superficial vein thrombosis contemporaneous with skin necrosis (see below and section 4.4). The most common ADRs reported in ≥ 10% of patients treated with at least one dose of Hemlibra were: injection site reactions (20 %), arthralgia (15 %) and headache (14 %). In total three patients (0.8 %) in the clinical trials receiving Hemlibra prophylaxis withdrew from treatment due to ADRs, which were TMA, skin necrosis contemporaneous with superficial thrombophlebitis, and headache. **Tabulated list of adverse drug reactions.** The following adverse drug reactions (ADRs) are based on pooled data from four phase III clinical trials (adult and adolescent studies [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 - HAVEN 3, and BO39182 - HAVEN 4] and a paediatric study BH29992 - HAVEN 2), in which a total of 373 male patients with haemophilia A received at least one dose of Hemlibra as routine prophylaxis. Two hundred and sixty-six (71 %) were adults, 47 (13 %) were adolescents (≥ 12 to < 18 years), 55 (15 %) were children (≥ 2 to < 12 years) and five (1 %) were infants and toddlers (1 month to < 2 years). The median duration of exposure across the studies was 33 weeks (range:

Table 3: Characterisation of aPCC treatment\* in the pooled phase III clinical studies

| Duration of aPCC treatment | Average cumulative amount of aPCC over 24 hours (U/kg/24 hours) |        |                      |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------|----------------------|
|                            | <50                                                             | 50–100 | >100                 |
| <24 hours                  | 9                                                               | 47     | 13                   |
| 24-48 hours                | 0                                                               | 3      | 1 <sup>b</sup>       |
| >48 hours                  | 1                                                               | 1      | 7 <sup>a,a,a,b</sup> |

\* An instance of aPCC treatment is defined as all doses of aPCC received by a patient, for any reason, until there was a 36-hour treatment-free break. Includes all instances of aPCC treatment excluding those in the first 7 days and those that occurred 30 days after the discontinuation of Hemlibra.

<sup>a</sup> Thrombotic microangiopathy

<sup>b</sup> Thrombotic event

0.1 to 94.3 weeks). ADRs from the phase III clinical trials in patients who received Hemlibra are listed by MedDRA system organ class. The corresponding frequency categories for each ADR are based on the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Blood and lymphatic system disorders. **Description of selected adverse drug reactions. Thrombotic microangiopathy.** In pooled phase III clinical trials, thrombotic microangiopathy (TMA) events were reported in less than 1 % of patients (3/373) and in 9.7 % of patients (3/31) who received at least one dose of aPCC while being treated with emicizumab. All 3 TMAs occurred when on average a cumulative amount of > 100 U/Kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more was administered during a treatment event (see section 4.4). Patients presented with thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and acute kidney injury, without severe deficiencies in ADAMTS13 activity. One patient resumed Hemlibra following resolution of TMA without recurrence. **Thrombotic events.** In pooled phase III clinical trials, serious thrombotic events were reported in less than 1 % of patients (2/373) and in 6.5 % of patients (2/31) who received at least one dose of aPCC while being treated with emicizumab. Both serious thrombotic events occurred when on average a cumulative amount of > 100 U/Kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more was administered during a treatment event. One patient resumed Hemlibra following resolution of the thrombotic event without recurrence (see section 4.4). **Characterization of the interaction between emicizumab and aPCC treatment in pivotal clinical trials.** There were 82 instances of aPCC treatment\* in patients receiving Hemlibra prophylaxis, of which eight instances (10%) consisted of on average a cumulative amount of >100 U/kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more; two of the eight instances were associated with thrombotic events and three of the eight instances were associated with TMA (Table 3). No TMA or thrombotic events were associated with the remaining instances of aPCC treatment. Of all instances of aPCC treatment, 68 % consisted of only one infusion < 100 U/kg. **Injection site reactions.** Injection site reactions (ISRs) were reported very commonly (20 %) from clinical trials. All ISRs observed in the Hemlibra clinical trials were reported as being nonserious and mild to moderate in intensity, and 95 % resolved without treatment. The most commonly reported ISR symptoms were injection site erythema (11 %), injection site pain (4 %) and injection site pruritus (3 %). **Paediatric population.** The paediatric population studied comprises a total of 107 patients, of which 5 (5 %) were infants and toddlers (1 month to less than 2 years of age), 55 (51 %) were children (from 2 to less than 12 years of age) and 47 (44 %) were adolescents (from 12 to less than 18 years old). The safety profile of Hemlibra was overall consistent between infants, children, adolescents, and adults. **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 (see details below). **België/Belgique.** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel Postbus 97 B-1000 Brussel Madou Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) e-mail: [adversedrugreactions@fagg.afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.afmps.be) Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) e-mail: [adversedrugreactions@fagg.afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.afmps.be) **Luxembourg.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB). CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois. Rue du Morvan. F-54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) Tél. : (+33) 3.83.65.60.85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg. E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Tél. : (+352) 247-85592. Fax : (+352) 247-95615. Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 mL) EU/1/18/1271/002 (60 mg/0.4 mL) EU/1/18/1271/003 (105 mg/0.7 mL) EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 mL). **DATE OF FIRST AUTHORISATION/ RENEWAL OF THE AUTHORISATION.** Date of first authorisation: 23 February 2018. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 23 January 2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. Complete information on the product available on demand. RE Dr Christine Lenaerts-BE/HAEM/0318/0019a (7)- created on 31 January 2020.



# HEMLIBRA<sup>®</sup>▼

## REIMBURSEMENT

expected soon



**HEMLIBRA<sup>®</sup> is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A with factor VIII inhibitors and severe haemophilia A without inhibitors\*<sup>1</sup>**



Significant reduction  
in bleeds compared to  
FVIII and BPAs<sup>1-3</sup>



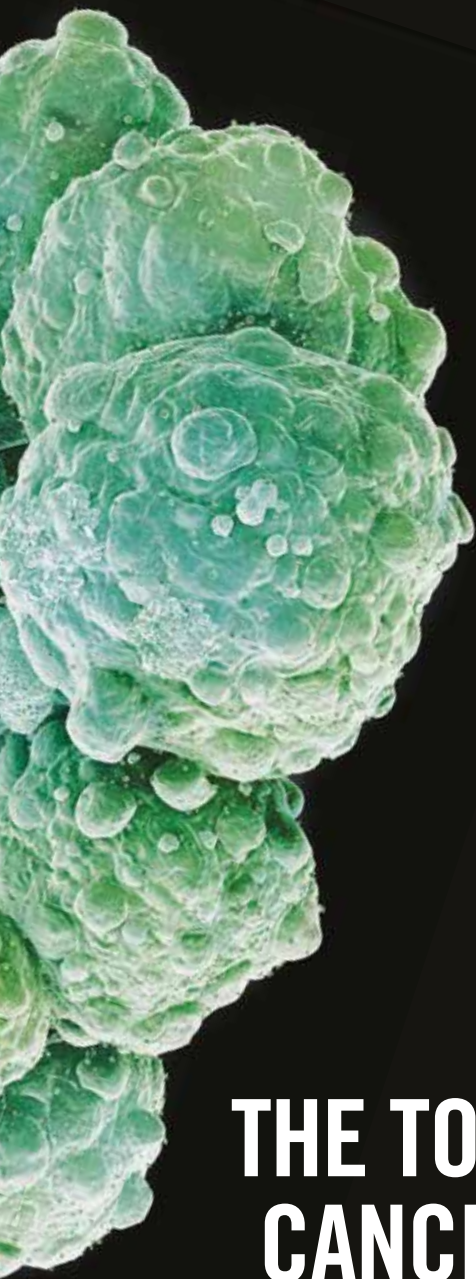
Subcutaneous prophylaxis  
with once-weekly, every-2-  
week, or every-4-week dosing<sup>1</sup>



Favourable safety  
profile and does not  
induce FVIII inhibitors<sup>1-5</sup>

\*Severe defined as FVIII levels < 1%  
FVIII = Factor VIII, BPAs = Bypassing agents

1. HEMLIBRA Summary of Product Characteristics. 23 January 2020. 2. Oldenburg J, et al. N Engl J Med. 2017;377:809-818. 3. Mahlangu J, et al. N Engl J Med. 2018;379:811-822. 4. Shima M, et al Blood Adv. 2017;1:1891-1899. 5. Callaghan M, et al. ISTH. 2019:OC 60.2 [Oral Presentation].



**THE TOUGHEST  
CANCERS ARE  
DESTRUCTIVE.**

**WE  
MUST BE  
DETERMINED.**



**AT AMGEN ONCOLOGY, WE ARE FACING CANCER'S  
TOUGHEST CHALLENGES.**

**40 years of innovation** by unlocking the world's best science

**10 oncology therapies** providing targeted treatment and  
supportive care

**1 mission to serve patients** through our commitment to oncology

With a heritage in pioneering groundbreaking therapies, Amgen  
Oncology is working to solve the tough cancer mysteries so that  
you can be better armed against today's fiercest cancers.

TAKING ON THE TOUGHEST CANCERS.

**AMGEN®**

Oncology

# INNOVATIONS 2019 EN HÉMATOLOGIE

## DE L'IMMUNOTHÉRAPIE, LE NOUVEAU GRAAL AUX NOUVEAUTÉS EN ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Cet article consacré aux innovations en onco-hématologie met à l'honneur les succès de l'immunothérapie et les défis actuels de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le traitement des hémopathies malignes a, de tout temps, été dominé par le recours à la chimiothérapie ou la radiothérapie. La découverte des bases cytogénétiques et moléculaires de ces maladies a ouvert la voie des thérapies ciblées, et plus récemment, la meilleure compréhension des interactions complexes existant entre le système immunitaire d'un patient et d'éventuelles cellules tumorales voit éclore le domaine de l'immunothérapie, avec le développement des CAR-T, BiTEs, immunoconjugués et 'checkpoint inhibiteurs'. Mais l'idée d'exploiter le système immunitaire du patient pour tenter de contrôler sa pathologie tumorale n'est pas un concept récent, puisque la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques se base sur ce principe en utilisant les lymphocytes T du greffon pour éliminer les cellules tumorales du receveur.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste quant à elle, à ce jour, un pilier des armes thérapeutiques en hématologie, et de nombreuses recherches tentent d'en améliorer les résultats. Afin de réduire le risque de rechute sans augmenter la toxicité, les conditionnements à toxicité réduite deviennent un nouveau standard. La maladie du greffon contre l'hôte serait mieux prévenue par l'administration de cyclophosphamide post-greffe. Enfin, bons nombres de rechutes post-greffe sont la conséquence d'un échappement immunitaire et une meilleure compréhension de leurs mécanismes ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

*Xavier Poiré, Nicole Straetmans, Sarah Bailly, Marie-Christiane Vekemans*

**MOTS-CLÉS ►** Immunothérapie, CAR T cells, BiTE, immunoconjugués, checkpoint inhibiteurs, allogreffe, maladie du greffon contre l'hôte

### From immunotherapy, the new therapeutic pillar, to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

In this article focused on innovations in onco-hematology are highlighted the successes of immunotherapy, as well as current challenges of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

The treatment of hematological malignancies has traditionally been dominated by chemotherapy or radiotherapy. The discovery of the cytogenetic and molecular bases of these diseases has paved the way for targeted therapies; more recently, the field of immunotherapy has emerged with the development of CAR-Ts, BiTEs, immunoconjugates, and checkpoint inhibitors. These innovations have enabled us to better understand the complex interactions between a patient's immune system and potential tumor cells. However, the idea of exploiting the patient's immune system in an attempt to control his disease is not a recent concept, since allogeneic haematopoietic stem cell transplantation is based on the principle of using graft's T lymphocytes to eliminate the recipient's tumor cells.

To date, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains a mainstay of therapeutic weapons in hematology. Moreover, there is a great deal of research being done to improve outcomes. In order to reduce the risk of relapse without increasing toxicity, conditioning regimens with reduced toxicity are becoming a new standard. Graft-versus-host disease would be better prevented by administering post-transplant cyclophosphamide. Finally, numerous post-transplant relapses are the consequence of immune escape. A better understanding of their mechanisms likely opens the way to new therapeutic strategies.

#### KEY WORDS

Immunotherapy, CAR-Ts, BiTEs, immunoconjugates, checkpoint inhibitors, allograft, graft-versus-host disease

## SOMMAIRE

**Immunothérapie en Hématologie, le nouveau Graal ?**

*Marie-Christiane Vekemans, Sarah Bailly*

**Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : quoi de neuf ?**

*Xavier Poiré, Nicole Straetmans*

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie adulte

## CORRESPONDANCE

Pr. Marie-Christiane Vekemans

Pr. Xavier Poiré

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'Hématologie adulte

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

marie-christiane.vekemans@uclouvain.be

xavier.poire@uclouvain.be



## Immunothérapie en Hématologie, le nouveau Graal ?

Marie-Christiane Vekemans, Sarah Bailly

### INTRODUCTION

Pendant des années, le traitement des hémopathies malignes a été dominé par le recours à la chimiothérapie ou la radiothérapie. La découverte des bases cytogénétiques et moléculaires de ces maladies a ouvert la voie des thérapies ciblées. La meilleure compréhension des interactions complexes existant entre le système immunitaire d'un patient et d'éventuelles cellules tumorales voit maintenant éclore le domaine de l'immunothérapie. L'idée d'exploiter le système immunitaire du patient pour tenter de contrôler sa pathologie tumorale n'est pas un concept récent. La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques exploite les propriétés des lymphocytes T pour éliminer les cellules tumorales, rôle mis en exergue par la possibilité d'obtenir des rémissions prolongées en recourant à l'administration de lymphocytes du donneur dans certaines hémopathies en rechute (1).

La thérapie cellulaire adoptive permet d'utiliser des cellules issues du système immunitaire d'un patient ou d'un donneur, et de les réinjecter au malade après manipulation et/ou expansion *ex vivo*. Ces techniques représentent une réelle avancée dans la prise en charge des lymphomes agressifs et des leucémies lymphoblastiques, et sont actuellement en cours de développement dans d'autres pathologies comme le myélome et la leucémie lymphoïde chronique. Nous revoyons ici certains aspects de l'immunothérapie utilisée en hématologie.

### LES CAR-T

Les CAR-T (CAR pour *chimeric antigen receptor*) sont des molécules hybrides, constituées de plusieurs modules distincts : d'une part, une partie extracellulaire qui se lie à la cible, semblable à un anticorps monoclonal capable de reconnaître un antigène à la surface des cellules tumorales, et d'autre part, une partie intracellulaire,

semblable à la structure d'un récepteur de lymphocyte T (TCR), capable d'induire, en cas de reconnaissance de l'antigène tumoral, une activation de ces lymphocytes, leur prolifération et leur rôle mémoire (2). Une des propriétés des CAR est d'agir indépendamment du complexe majeur d'histocompatibilité.

La structure des CAR a fortement évolué au cours du temps. L'ajout de domaines de co-stimulation caractérise les CAR de seconde génération qui sont actuellement approuvés en clinique, en améliorant la capacité d'activation des lymphocytes T et leur survie, de même que leurs possibilités d'expansion *ex vivo*. L'antigène cible le plus exploité est le CD19, abondamment représenté dans les pathologies B, lymphomes et leucémies. Les CAR de troisième génération comportent un second module de co-stimulation, tandis que les CAR de quatrième génération présentent une séquence permettant la production de cytokines, la reconnaissance de la cible entraînant l'activation d'un facteur de transcription permettant l'expression d'IL-12 ou IL-18 (3) (Figure 1).

Les CAR-T sont produits à partir de lymphocytes T isolés du sang périphérique du patient par leukaphérèse, avant d'être modifiés génétiquement à l'aide de vecteurs viraux, le plus souvent des lentivirus, codant la molécule du CAR considéré. Après expansion *ex vivo*, les cellules T modifiées sont retransférées dans le centre de départ pour y être réinfusées au patient en une seule procédure (Figure 2). La production des CAR prend en moyenne 4 semaines, une période qui nécessite souvent le recours à une chimiothérapie d'attente de manière à éviter l'explosion de la maladie sous-jacente. L'infusion des CAR est aussi habituellement précédée d'une lymphe-déplétion assurée par l'administration d'une association de fludarabine et de cyclophosphamide, de manière à éliminer les lymphocytes T régulateurs (Treg), et favoriser la sécrétion de cytokines, IL-7 et IL-15, impliquées dans l'expansion des lymphocytes T, et par là même, celle des CAR-T (4).

Figure 1. Évolution de structure des CAR-T au cours du temps

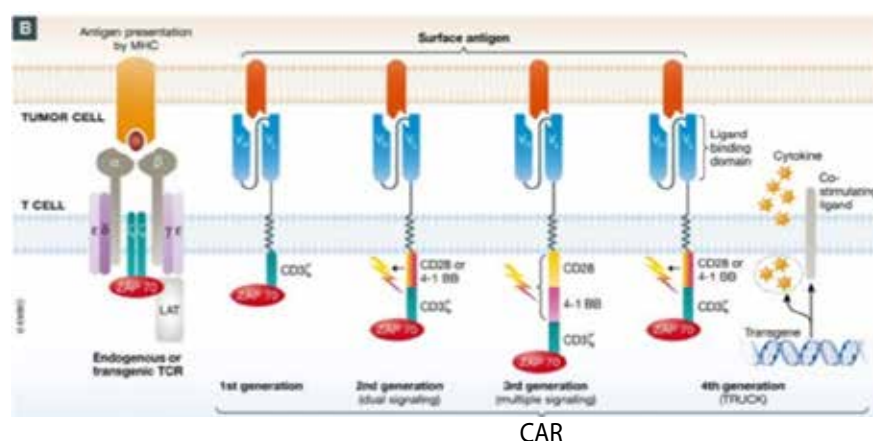
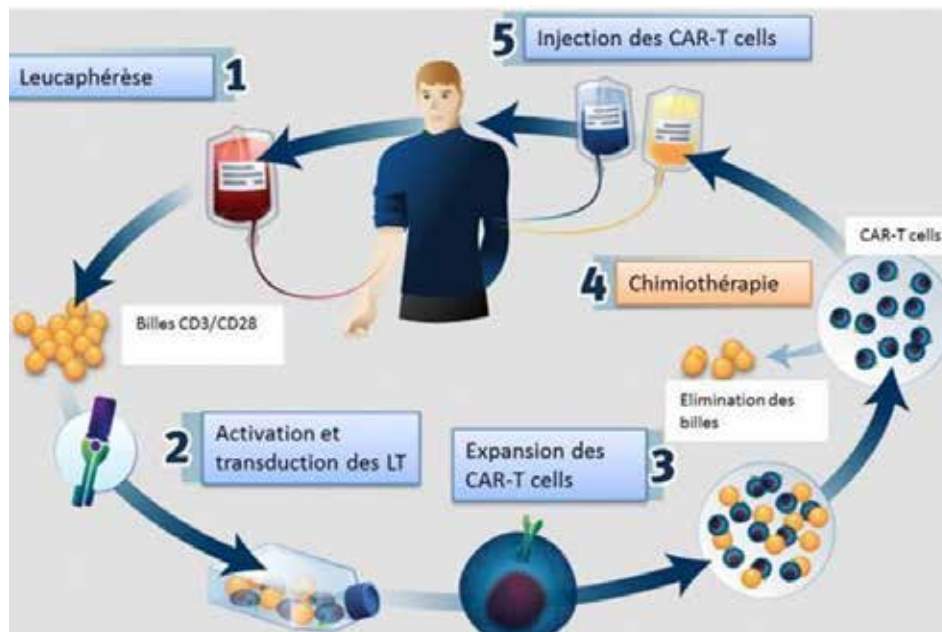


Figure 2. Production des CAR-T à partir du sang périphérique d'un patient



Le premier CAR-T à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché est le tisagenlecleucel (Kymriah), un CAR anti-CD19 destiné à traiter des enfants atteints de LLA en rechute, sur base d'un taux de rémissions de 83% observés chez les 70 premiers patients inclus au cours des trois premiers mois de l'essai (5). Le second CAR-T est le axicabtagene ciloleucel (Yescarta) indiqué dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens agressifs de l'adulte, en rechute ou réfractaires (R/R).

Dans les lymphomes agressifs en R/R, en cas d'échec de l'autogreffe, la survie moyenne est de l'ordre de 6 mois (6). Les résultats sans précédents observés avec les CAR-T dans 2 études de phase 2 ont ouvert une voie thérapeutique nouvelle pour laquelle un remboursement a été accordé en 2019.

Dans l'étude ZUMA-1, l'axicabtagene ciloleucel a été administré, en l'absence de bridge, chez 101 patients atteints de lymphomes B réfractaires à leur dernière ligne de traitement ou en rechute après autogreffe, avec des taux de réponses globales (RG) et de réponses complètes (RC) de 82% et 54%, respectivement, pour une durée moyenne de réponse de 8.1 mois (7). Après un suivi médian de 15.4 mois, 40% des patients restaient en RC, avec une survie médiane à 18 mois de 52%. Ces résultats restent consistants chez les patients âgés, sans excès de toxicité (8). Dans l'étude JULIET, le tisagenlecleucel a été administré, après bridge, chez 93 patients atteints de lymphomes agressifs en rechute, avec des taux de RG et RC de 52% et 40%, respectivement. Après 6 mois, 30% des patients restaient en RC.

Les données de vie réelle sont aussi informatives quant au devenir des patients ne remplissant pas les critères d'inclusion de l'étude ZUMA, en raison de leurs antécédents (atteinte du SNC ou commémoratif d'allogreffe) ou de

leur statut (indice de performance abaissé, thrombopénie, altération de la fonction rénale), avec des résultats tout à fait concordants, confirmant l'impact potentiel de cette thérapie dans une pathologie considérée comme incurable (9,10).

Dans le myélome (MM), la cible utilisée est **BCMA** (BCMA, *B-cell maturation antigen*), un récepteur largement présent à la surface des plasmocytes tumoraux, impliqué dans la survie cellulaire, la prolifération et l'acquisition de résistance (11). Du fait de sa faible expression au niveau des autres tissus, BCMA représente une cible idéale dans le MM. Les premières études cliniques ont montré des résultats encourageants chez des patients lourdement prétraités, avec des taux de RG de l'ordre de 88%. Malheureusement, les réponses sont habituellement transitoires, avec des moyennes de survie sans progression (SSP) aux alentours d'un an (12-15), le plus souvent suite à la perte de l'expression de BCMA. Les efforts actuels visent à améliorer la durée de la réponse en utilisant une cible double (BCMA et CD19) (16), ou en utilisant des inhibiteurs de sécrétases qui empêchent le clivage de BCMA de la surface cellulaire (17). D'autres cibles telles que les CD28, CD56 et CS1 font aussi l'objet de recherches (18).

Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, le taux de réponses est inférieur à celui observé dans les autres lymphopathies. Seule une minorité de patients (20-30%) atteint la RC, avec une SSP à 18 mois de l'ordre de 25% (19-21), une situation en partie attribuée à un 'épuiement' des CAR-T. Dans l'avenir, la place des CAR-T sera probablement redéfinie en fonction de potentielles combinaisons avec d'autres thérapeutiques utilisées dans cette pathologie, comme l'ibrutinib (22,23).



En règle générale, les efforts actuels se centrent sur le développement d'autres CAR, comme les CAR dirigés contre WT1 dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA), CD22 dans les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et les leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA), CD33 et CD123 dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), ou les multi-CAR qui expriment plusieurs récepteurs chimériques spécifiques de différentes cibles antigéniques, que ce soit au sein d'une même cellule ou de cellules différentes administrées simultanément. On explore aussi la possibilité d'utiliser les CAR en association avec les inhibiteurs de point de contrôle (checkpoint inhibiteurs, CPI). Une attention particulière est aussi portée au développement de CAR allogéniques qui permettraient d'éviter de devoir obtenir des lymphocytes autologues, mais pourraient être stockés et utilisés à la demande ('off-the-shelf').

Il est important de rappeler que les CAR peuvent générer des événements indésirables graves pouvant engager le pronostic vital du patient. En se fixant à leur cible, ils peuvent induire un relargage important de cytokines, dont l'IL-6, à l'origine du recrutement en cascade de cellules immunitaires, avec comme conséquence un tableau clinique comportant fièvre, frissons, tachycardie, mais aussi parfois atteinte multi-systémique avec syndrome de fuite capillaire, hypotension, hypoxie, syndrome d'activation macrophagique, atteinte rénale ou cardiaque aiguë. Ce tableau survient endéans les 2 premières semaines d'administration des CAR, les plus souvent les 2-3 premiers jours, et est habituellement réversible dans un délai de 2-3 semaines (24,25). Il affecte préférentiellement les patients lourdement prétraités et ceux présentant une grosse masse tumorale. Dans ce cas, l'utilisation d'un anticorps anti-IL6, le *tocilizumab*, permet de contrôler cette réponse inflammatoire excessive (26).

L'autre effet délétère fréquemment rapporté est la neurotoxicité (CRES, *CAR-related encephalopathy syndrome*). Elle se manifeste par des signes allant du tremblement, des céphalées ou de difficultés d'écriture à la désorientation,

l'aphasie, la somnolence, les convulsions et l'œdème cérébral. Il s'agit probablement d'un effet de classe des thérapies cellulaires ciblant CD19 car il est aussi retrouvé avec le blinatumomab, dont le mécanisme étiologique est inconnu et qui répond de manière inconstante à l'administration d'anti-IL6, nécessitant plutôt le recours aux corticostéroïdes.

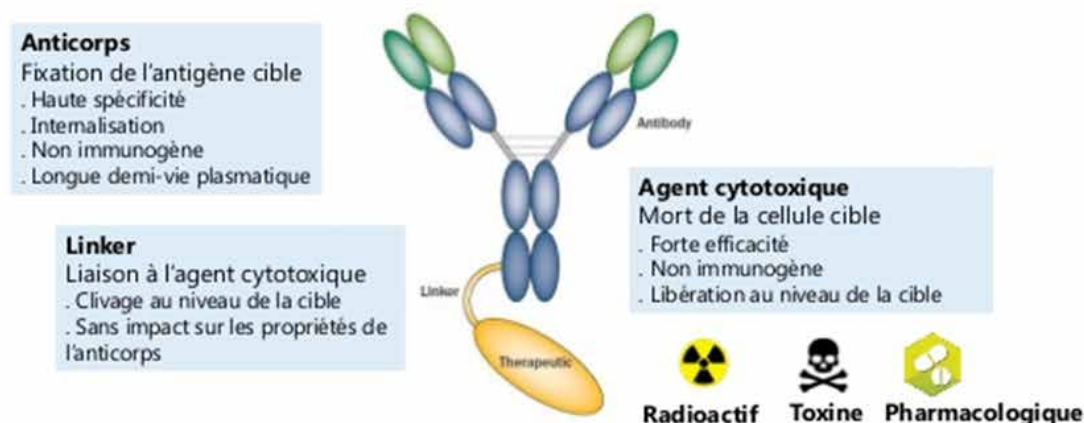
Des systèmes de gradation des symptômes ont été mis au point pour faciliter le suivi des cliniciens (24,26). A plus long terme, ont aussi été rapportées, des cytopénies prolongées, une déplétion en lymphocytes B responsable d'hypogammaglobulinémie profonde, et de rares néoplasies secondaires (28).

## LES IMMUNOCONJUGUÉS

Les immunoconjugués (ou ADC, *antibody-drug conjugates*) représentent une nouvelle classe de médicaments qui combinent la spécificité d'un anticorps monoclonal avec une molécule cytotoxique, permettant de délivrer au niveau des cellules tumorales cibles, cette substance cytotoxique en épargnant les cellules saines et en limitant de ce fait la toxicité générale (Figure 3).

Le **gemtuzumab ozogamicin** (GO) est certainement le premier représentant des immunoconjugués utilisés dans le traitement des maladies hématologiques. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG4 humanisé anti-CD33 lié à la calicheamicine, un puissant antibiotique se liant au DNA. Il est utilisé en association avec daunorubicine et aracytine dans le traitement de première ligne des LMA CD33+. Administré à la dose de 3mg/m<sup>2</sup> (dose maximale de 5 mg) aux jours 1, 4 et 7 du cycle 1, et au jour 1 des 2 cycles de consolidation, il permet d'observer un taux de RC de l'ordre de 80%, avec un taux de survie globale (SG) à 2 ans de 53% (HR, 0.69) et une survie sans événement (SSE) médiane de 15 mois (ce qui représente un gain de 6 mois par rapport à l'administration d'un placebo) (29).

Figure 3. Structure d'un immunoconjugué



Utilisé en monothérapie chez les patients plus âgés non candidats à un traitement intensif, le GO offre un taux de RC de l'ordre de 25%, si on le compare aux traitements de support (transfusions, antibiothérapie) (30).

Les effets secondaires les plus fréquents concernent la survenue de saignements, des infections sévères, des troubles hépatiques (y compris la maladie veino-occlusive (VOD)).

**Le brentuximab vedotin (BV)** est un immunoconjugué dirigé contre le CD30, un facteur de croissance de la famille TNF (*tumor necrosis factor*), peu exprimé à la surface des cellules normales, mais surexprimé dans différents lymphomes dont le lymphome de Hodgkin (LH), le lymphome anaplasique à grandes cellules et certains lymphomes T cutanés. L'anti-CD30 est couplé au *monométhyl auristatin E*, un agent capable d'interférer avec l'assemblage des microtubules impliqués dans la division cellulaire, provoquant l'arrêt du cycle cellulaire et de ce fait, l'apoptose.

Administré en monothérapie chez des patients atteints de LH en rechute après autogreffe, le taux de RG est de 75%, avec un taux de RC à 34%, pour une durée médiane de réponse de 6.7 mois (31). Avec un recul de 5 ans, la SG et la SSP sont respectivement de 41% et 22%, suggérant le possible contrôle de la maladie à long terme sous BV en monothérapie (32).

BV s'est aussi montré utile en traitement de consolidation administré avant ou après autogreffe dans les LH à haut risque de rechute, permettant d'améliorer la SSP de 24.1 à 42.9 mois (33), avec un gain significatif en termes de SSP à 5 ans (59% contre 41% dans le bras placebo) (34). Administré en bridge avant allogreffe, BV se révèle aussi efficace (en termes de SSP et SG) sans générer de toxicité supplémentaire (telle que la GVH) (35).

En première ligne, dans les LH en phase avancée (ECHELON-1), le BV remplace avantageusement la bléomycine du schéma ABVD en termes de SSP à 2 ans (81% vs. 74%), même si les taux de RG ne sont pas différents (36).

Dans les autres lymphopathies, notons que le BV a certainement un intérêt dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules et certains lymphomes T cutanés agressifs.

Les effets secondaires concernent la survenue de polynévrites sensitivo-motrices, arthralgies et myalgies, en plus des phénomènes d'asthénie, nausées, vomissements et diarrhées, rash, fièvre, infections et neutropénie.

**L'inotuzumab ozogamicin (IO)** combine un anticorps monoclonal IgG4 humanisé à la calicheamicine. Sa cible est le CD22, un récepteur exprimé à la surface des lymphocytes B matures et de leurs correspondants malins, mais absent des cellules non-B, et donc des cellules souches. Utilisé en monothérapie en comparaison avec une chimiothérapie standard chez des patients atteints de LLA CD22+ en R/R, IO induit des taux de RC nettement supérieurs (73.8% vs. 30.9%), permettant à un nombre accru de patients d'accéder à l'allogreffe (39.6% vs. 10.5%). La survie médiane de 7.7

mois observée avec IO (contre 6.2 mois avec un traitement standard) se traduit par une diminution du risque de décès de 25% (37,38).

En combinaison avec une chimiothérapie de type CVAD, IO s'est également montré très efficace avec des taux de RG de l'ordre de 80% (RC, 59%), et des taux de survie médiane et de SSP à un an de l'ordre de 46% et 40%, respectivement (39). Chez les patients plus âgés (>60 ans), en première ligne, le taux de RG avoisine les 100%, avec des taux de RC très élevés (88%) et une SG à 3 ans de 53% (40).

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés avec IO sont d'ordre hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie). Fièvre, nausées et troubles hépatiques (risque accru de VOD en cas de transplantation) sont également décrits (38).

D'autres immunoconjugués sont actuellement en développement. Citons le *moxetumomab pasudotox* et le *polatuzumab vedotin*. Le **moxetumomab pasudotox** utilise un anticorps monoclonal murin ciblant CD22, couplé à une exotoxine provenant du *pseudomonas aeruginosa*, et a reçu une approbation de la FDA pour le traitement des hairy cell leukemia (HCL) en échec après 2 lignes thérapeutiques (41). Le **polatuzumab vedotin** est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD79b, un composant du complexe récepteur B (BCR), couplé au *monométhyl auristatin E*, actuellement testé dans les lymphomes agressifs et les lymphomes folliculaires en R/R (42,43).

Dans le MM, le **composé GSK 28577916** est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre BCMA, et couplé à une toxine capable de perturber le système des microtubules. Administré en monothérapie chez des patients réfractaires à la fois aux IMiDs, aux inhibiteurs du protéasome et aux anticorps monoclonaux, il permet d'observer un taux de RG de l'ordre de 40% avec une SSP médiane de l'ordre de 6 mois (44,45).

## LES BÎTES

Les BiTEs ou 'bispecific T-cell engagers' sont des molécules bispécifiques issues d'anticorps capables de rediriger les cellules immunes vers les cellules tumorales, en mettant en contact simultanément 2 antigènes, d'une part, un antigène cible présent à la surface de cellules tumorales, et d'autre part, un récepteur d'une cellule effectrice (CD3 des lymphocytes T ou CD16 des cellules NK) (Figure 4). A l'inverse des CAR-T, ces molécules sont plus simples à produire et purifier et plus facilement disponibles ('off the shelf').

Le **blinatumomab** en est le premier représentant. Ce composé met en contact à la fois le CD19 exprimé sur les cellules B et le CD3 exprimé sur les cellules T, permettant la lyse des lymphocytes B CD19+, et ce en l'absence de l'intervention du groupe majeur d'histocompatibilité. C'est le premier BiTE à avoir été approuvé chez des patients adultes atteints de LLA pré-B en R/R. Comparé à une chimiothérapie de sauvetage dans un essai de phase

3 (TOWER), le blinatumomab permet quasi de doubler la survie médiane (7.7 vs. 4 mois), avec des taux de RC nettement supérieurs (34 vs. 16%), et des rémissions plus prolongées (7.3 vs. 4.6 mois) (46). Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints de LLA phi+ en rechute après allogreffe, le blinatumomab permettant à 44% des patients en RC d'accéder à une seconde allogreffe (47).

Le blinatumomab s'est aussi imposé comme agent incontournable permettant de convertir une maladie résiduelle positive (MRD+), associée à un taux de rechute plus élevé et une survie limitée, en MRD- dans cette pathologie. 78% des patients obtiennent une MRD- après un cycle de traitement, avec une nette amélioration de la survie sans rechute (23.6 vs. 5.7 mois) et de la SG (38.9 vs. 12.5 mois) (48). Pour ces patients en MRD-, la survie médiane n'est pas atteinte à 3 ans (49).

Le blinatumomab est aussi étudié en première ligne, en association avec la chimiothérapie. Avec des taux de RC au-delà de 90%, il représente un réel espoir de pouvoir limiter le nombre de cycles de chimiothérapie administrés en induction et de réduire la durée du traitement de maintenance (50). De même, l'association de blinatumomab avec IO et chimiothérapie de type CVAD se

révèle prometteuse (51).

Les principaux effets secondaires du blinatumomab concernent un syndrome de relargage de cytokines et des symptômes neurologiques.

Dans le MM, le premier composé étudié est l'**AMG-420**. Ce composé permet d'observer des taux de réponses de plus de 70%, réponses habituellement observées dans le mois d'administration du produit, et perdurant plus d'une année dans certains cas (52).

D'autres approches sont actuellement en plein développement (Figure 5) (53). Les **DART** (*dual-affinity retargeting bispecific antibody*) se révèlent être plus performants que les BiTEs dans la lyse des cellules tumorales (54), à des concentrations nettement plus faibles. Les **TandABs** (*tandem antibodies*) utilisent 2 sites de fixation pour chaque antigène. Leur poids moléculaire leur évite une clearance rénale trop rapide, allongeant leur demi-vie sans modifier leurs possibilités de pénétration tumorale (55,56). Les **BiTEs** et **TriKEs** (*bispecific* et *trispecific killer cell engagers*) permettent de réorienter les cellules NK vers leur cible tumorale (57). Les TriKEs incorporent l'IL-15 en sandwich de manière à favoriser l'expansion des cellules NK *in vivo* (58).

Figure 4. Structure et mode d'action d'un BiTE (d'après Baeuerle, Cancer Res 2009)

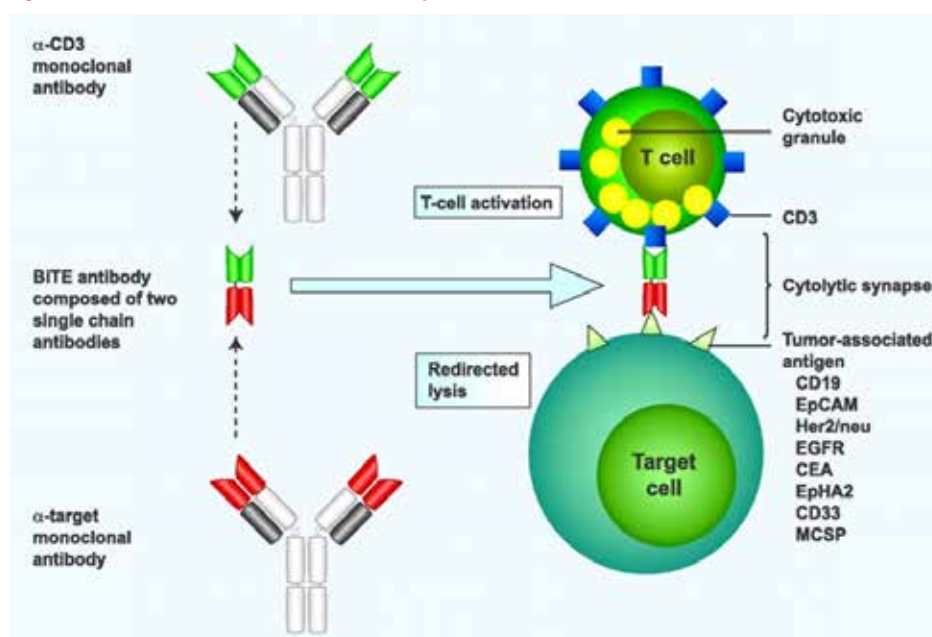
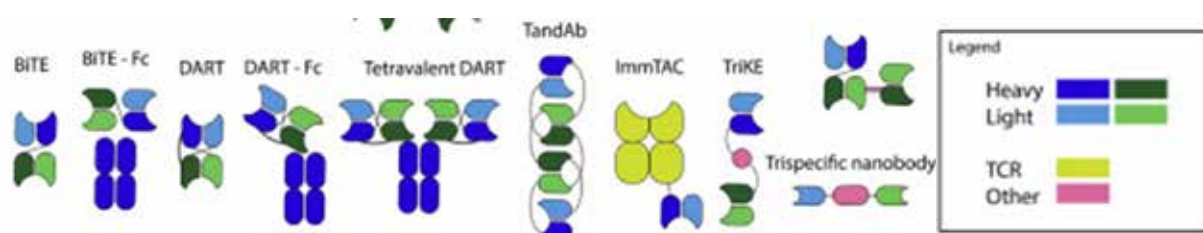


Figure 5. Les molécules bispécifiques du futur (d'après Kontermann, Drug Discov Today 2015)



## LES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE (CHECKPOINT INHIBITORS)

Une des caractéristiques du cancer est sa capacité d'échapper au système immunitaire de l'hôte, en usurpant les voies métaboliques impliquant les points de contrôle ou 'checkpoints' (CPI) tels que CTL4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) et PD1 (*programmed cell death protein 1*). En exprimant les ligands des récepteurs des checkpoints, les cellules tumorales parviennent à bloquer sélectivement la réponse immunitaire anti-tumorale. L'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre CTL4, PD1 ou son ligand PD-L1 permet de restaurer cette immunité anti-tumorale (Figure 6).

En cancérologie, le LH est une entité particulière caractérisée par l'existence de rares cellules tumorales, les cellules de Reed-Sternberg, entourées d'un infiltrat inflammatoire aussi abondant qu'inefficace. Les cellules de Hodgkin surexpriment les ligands PD-L1 et PD-L2 qui, en interagissant avec PD1, inactivent les lymphocytes T. La surexpression de PD-L1 est aussi favorisée par des altérations génomiques impliquant le chromosome 9p24.1 qui encode pour les loci de PD-L1 et PD-L2, et des infections à EBV, fréquentes dans le LH (59).

Deux études de phase 1 ont permis l'approbation rapide par la FDA (*Food and Drug Administration*) de 2 CPI administrés en monothérapie, dans un groupe de patients atteints de LH en R/R, lourdement prétraités, en échec après BV et autogreffe. Ces études ont permis d'observer des taux de réponse de 87% avec **nivolumab** (RC, 17%) (60) et 65% avec **pembrolizumab** (RC, 21%) (61). Ces résultats ont été

confirmés dans des études de phase 2, avec des taux de RG de l'ordre de 70%, et des médianes de survie non atteintes après un suivi médian de 9 mois pour le nivolumab (62), et 27.6 mois pour le pembrolizumab (63), au prix d'une toxicité rapportée chez quasi tous les patients, mais le plus souvent limitée.

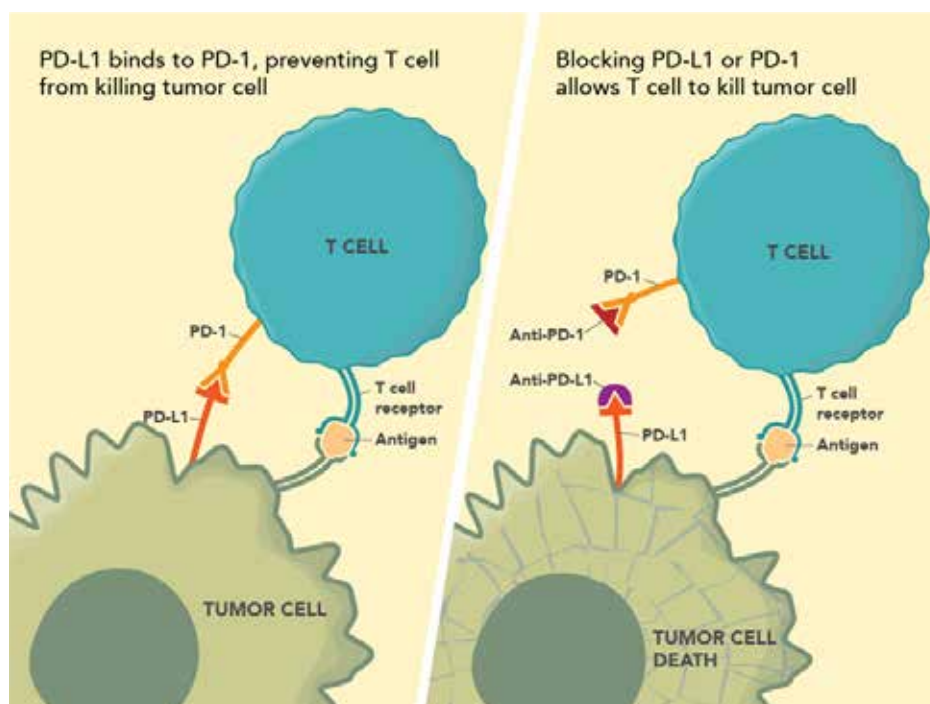
L'association de nivolumab avec BV a aussi été étudiée avec des résultats intéressants (64). Une étude de phase 3 randomisant pembrolizumab contre BV chez des patients réfractaires à la chimiothérapie et inéligible à l'autogreffe ou en progression après autogreffe est en cours.

Chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un LH en phase avancée, le nivolumab est administré en monothérapie pour 4 cycles puis en association avec ABD pour 4 cycles supplémentaires, induisant un taux de RG de 84% (RC, 67%) (65).

Dans le MM, la surexpression de PD1 contribue aussi à l'évasion immune des cellules tumorales, permettant leur prolifération. Deux études de phase 3, combinant le pembrolizumab au lénalidomide (KEYNOTE 183) ou au pomalidomide (KEYNOTE 185) ont montrés des résultats encourageants, y compris chez les patients réfractaires aux IMiDs. Ces études ont cependant été suspendues suite à la survenue de décès toxiques, principalement d'origine pulmonaire (66,67).

Dans les autres pathologies, les réponses aux CPI sont différentes, aucune pathologie ne présentant la même sensibilité aux CPI que le LH. Ceci est probablement liée à une moindre expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales, sans exclure le rôle du microenvironnement.

Figure 6. Les inhibiteurs des points de contrôle ou 'checkpoint inhibitors'.



A gauche, le ligand PD-L1 se lie à PD-1, empêchant le lymphocyte T de tuer la cellule tumorale.  
A droite, Le blocage de PD-L1 ou de PD-1 permet au lymphocyte T de tuer la cellule tumorale.



## CONCLUSION

L'immunothérapie est actuellement en plein développement et a d'ores et déjà conquis une place indiscutable dans la prise en charge des hémopathies malignes. De nombreux composés ont dépassé le stade de développement, entrent le domaine des études cliniques, avec en pointe de mire, un rôle de mieux en mieux défini, un usage en monothérapie ou en association avec les traitements conventionnels, moyennant une sécurité accrue, en tenant compte des contraintes budgétaires et en garantissant l'accessibilité pour tous.

## OÙ EN EST-ON EN BELGIQUE ?

### QU'EN EST-IL DES REMBOURSEMENTS ?

Le coût de tous ces traitements innovants reste un frein à leur utilisation dans certaines situations, et ceux-ci ne sont pas tous remboursés en Belgique malgré que leur efficacité ait été approuvée par les grandes administrations internationales, la FDA et/ou l'EMA (*European Medicines Agency*). Dans ce contexte, la participation aux essais cliniques reste une voie d'accès potentiel à ces nouvelles thérapies.

### LES CAR-T CELLS

Depuis septembre 2019, un seul CAR-T, le tisagenlecleucel (ou Kymriah) est remboursé en Belgique dans certaines situations très précises que sont le lymphome B diffus à grandes cellules en R/R, chez des patients de plus de 18 ans, en excellent état général (ECOG 0-1), après au moins 2 lignes de traitements systémiques. L'administration de ce traitement est réservée à quelques centres en Belgique qui sont l'Universitaire Ziekenhuis à Gand, les Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles, l'Universitaire Ziekenhuis à Leuven et le centre Hospitalier Universitaire du Sart Tilman de Liège. Il est également remboursé dans la LLA de type B chez des patients de moins de 25 ans, en R/R après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'axicabtagene ciloleucel (ou Yescarta) fait l'objet d'un programme compassionnel dans le cadre des lymphomes B diffus à grandes cellules et B diffus à grandes cellules primitifs du médiastin en R/R, après un minimum de 2 lignes de traitement. Ce programme est disponible à l'UZ Leuven.

### LES IMMUNOCONJUGUÉS

**Le gemtuzumab ozogamicin** (ou Mylotarg) est remboursé en Belgique en association avec une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cytarabine pour les patients âgés de plus de 15 ans atteints d'une LMA, exprimant le CD33. Le remboursement est limité aux patients avec un profil de risque cytogénétique inconnu, favorable ou intermédiaire. Il ne comprend pas les leucémies promyélocytaires.

**Le brentuximab vedotin** (ou Adcetris) est remboursé en

Belgique pour les patients âgés de plus de 18 ans souffrant d'un LH exprimant le CD30, en R/R après transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou après au moins 2 thérapies antérieures lorsque l'autogreffe de CSH n'est pas une option. Ce traitement est également remboursé chez les patients souffrant d'un lymphome T anaplasique à grandes cellules en R/R après chimiothérapie. Un retraitement est possible lorsqu'une première réponse a été observée.

Il existe depuis peu un usage compassionnel du Brentuximab dans le cadre du traitement de patients adultes souffrant d'un lymphome T périphérique exprimant le CD30, en traitement de première ligne, en association avec une chimiothérapie de type CHP.

**L'inotuzumab ozogamicin** (ou Besponsa) fait l'objet d'un remboursement en Belgique chez les patients adultes souffrant d'une LLA B phi négative CD22 positif en R/R, ou d'une LLA B phi positive CD22 positif en R/R. Une demande de remboursement doit être réalisée pour chaque cycle de traitement.

Le **polatuzumab vedotin** (ou Polivy) n'est pas remboursé actuellement mais fait l'objet d'un programme compassionnel dans le cadre des lymphomes B diffus à grandes cellules en R/R, après minimum 2 lignes de traitements, inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et en association avec la Bendamustine.

### LES BITEs

**Blinatumomab** (ou Blincyto) est le seul BiTE approuvé par les agences internationales EMA et FDA. Chez l'adulte, il est remboursé en Belgique dans le cadre du traitement d'induction des patients adultes présentant une LLA B Phi négatif en R/R, dans le but d'une procédure de greffe de CSH. Il est également remboursé en traitement de consolidation pour des patients souffrant de LLA B Phi négatif en R/R, mis en rémission après 2 cycles d'induction (<5% de blastes), et en vue de mener à une greffe de CSH.

Il existe par ailleurs en Belgique un usage compassionnel du Blincyto pour les patients présentant une maladie résiduelle positive d'une LLA B, après au moins 3 traitements de chimiothérapie.

### LES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE (CHECKPOINT INHIBITORS)

**Nivolumab** (ou Opdivo) est remboursé en Belgique, en hématologie, chez les patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique, en R/R après autogreffe de CSH et après BV.

**Pembrolizumab** (ou Keytruda) est remboursé en Belgique, en hématologie, pour le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en R/R après échec d'une greffe de CSH autologue et d'un traitement par BV, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV (monothérapie).



Les autres traitements cités et/ou autres potentielles indications ne sont actuellement pas remboursés en Belgique, et font ou feront probablement l'objet de discussions avec l'INAMI.

## RÉFÉRENCES

- Kolb HJ. Donor leukocyte transfusions for treatment of leukemic relapse after bone marrow transplantation. EBMT Immunology and Chronic Leukemia Working Parties. EBMT immunology and chronic leukemia Working Parties. Vox Sang. 1998; 74(suppl2): 321-329.
- Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. Biomark Res. 2017; 5: 22.
- Hartmann, Schussler-Lenz M, Bondanza A, Buccholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. EMBO Mol Med. 2017; 9(9): 1183-1197.
- Chira S, Jackson CS, Oprea I, et al. Progresses towards safe and efficient gene therapy vectors. Oncotarget. 2015; 6(3): 30675-30703.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Eng J Med. 2018; 378(5): 439-448.
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017; 130(16): 1800-1008.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Eng J Med. 2017; 377(26): 2531-2544.
- Sano D, Nastoupil LJ, Fowler NH, et al. Safety of axicabtagene ciloleucel CD19 CAR T-cell therapy in elderly patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Blood. 2018; 131: #96.
- Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: real world experience. Blood. 2018; 132: #91.
- Jacobson CA, Hunter B, Armand P, et al. Axicabtagene ciloleucel in the real world: outcomes and predictors of response, resistance and toxicity. Blood. 2018; 132: #92.
- Tai YT, Acharya C, An G, et al. APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment. Blood. 2016; 127(25): 3225-3236.
- Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. Blood. 2016; 128(13): 1688-1700.
- Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2018; 36(22): 2267-2280.
- Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2019; 380(18): 1726-1737.
- Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. J Clin Invest. 2019; 129(6): 2210-2221.
- Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2019; 6(10): e521-e529.
- Pont M, Hill T, Cole G, et al. γ-Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. Blood. 2019; 134(9): 1585-1597.
- Timmers M, Roex G, Wang Y, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in multiple myeloma: beyond B-cell maturation antigen. Front Immunol. 2019; 10: 1613.
- Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. Sci Transl Med. 2015; 7(303): 303ra139.
- Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. J Clin Oncol. 2017; 35(26): 3010-3020.
- Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. Nat Med. 2018; 24(5): 563-571.
- Gauthier J, Hirayama AV, Hay KA, et al. Factors associated with duration of response after CD19-specific CAR-T cell therapy for refractory/relapsed B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2018; 132(suppl1): 299.
- Gill SI, Vides V, Frey NV, et al. Prospective clinical trial of anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia shows a high response rate. Blood. 2018; 132(suppl1): 298.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(1): 47-62.
- Cheng Z, Wei R, Ma Q, et al. In vivo expansion and antitumor activity of coinfused CD28- and 4-1BB-engineered CAR-T cells in patients with B cell leukemia. Mol Ther. 2018; 26(4): 976-985.
- Johnson LA, June CH. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer. Cell Res. 2017; 27(1): 38-58.

27. Lee DW, Gardner R, Porter DL, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014; 124(2): 188-195.
28. Park JH, Riviere I, Gonen M, *et al.* Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*. 2018; 378(5): 449-459.
29. Castaigne S, Pautas C, Terré C, *et al.* Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379(9825): 1508-1516.
30. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, *et al.* Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(9): 972-979.
31. Younes A, Gopal AK, Smith SE, *et al.* Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(18): 2183-2189.
32. Chen R, Gopal AK, Smith SE, *et al.* Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016; 128(12): 1562-1566.
33. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, *et al.* Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1853-1862.
34. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, *et al.* Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018; 132(25): 2639-2642.
35. Gaudio F, Mazza P, Mele A, *et al.* Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation increases survival in chemorefractory Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Hematol*. 2019; 98(6): 1449-1455.
36. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, *et al.* Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Eng J Med*. 2018; 378(4): 331-344.
37. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, *et al.* Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*. 2016; 375(8): 740-753.
38. Kantarjian HM, DeAngelo D, Stelljes M, *et al.* Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*. 2019; 125(14): 2474-2487.
39. Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, *et al.* Salvage chemimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD for patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(2): 230-234.
40. Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, *et al.* Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2019; 125(13): 2579-2586.
41. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, *et al.* Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2018; 32(8): 1768-1777.
42. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, *et al.* Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol*. 2019; 6(5): e254-e265.
43. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, *et al.* Randomized phase 2 trial of polatuzumab vedotin (pola) with bendamustine and rituximab (BR) in relapsed/refractory (r/r) FL and DLBCL. *Blood*. 2018; 132(suppl1): #1683.
44. Trudel S, Lendvai N, Popat R, *et al.* Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. *Blood Cancer J*. 2019; 9(4): 37.
45. 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 dec 16. pii: S1470-2045(19)30788-0.
46. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, *et al.* Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*. 2017; 376(9): 936-947.
47. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, *et al.* Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1795-1802.
48. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, *et al.* Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018; 131(14): 1522-1531.
49. Gökbuget N, Dombret H, Zugmaier G, *et al.* Blinatumomab for minimal residual disease (mrd) in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): median overall survival (OS) is not reached in complete mrd responders at a median follow-up of 53.1 months. *Blood*. 2018; 131(1): #554.
50. Richard-Carpentier G, Kantarjian H, Short NJ, *et al.* A phase II study of the hyper-CVAD regimen in sequential combination with blinatumomab as front-line therapy for adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). *Blood*. 2018; 132(suppl 1): #32.

51. Short NJ, Jabbour EJ, Rivandi F, *et al.* Chemoimmunotherapy with inozutumomab ozogamicin combined with mini-hyper-cvd, with or without blinatumomab, for newly diagnosed older patients with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II study. *Blood*. 2018; 132(suppl1): #36.
52. Topp MS, Duell J, Zugmaier G, *et al.* Anti-B-cell maturation antigen BiTE molecule AMG 420 induces responses in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 2;JCO1902657.
53. Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*. 2015; 20: 838-847.
54. Moore PA, Zhang W, Rainey GJ, *et al.* Application of dual affinity retargeting molecules to achieve optimal redirected T-cell killing of B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 117(17): 4542-4551.
55. Reusch U, Harrington KH, Gudgeon CJ, *et al.* Characterization of CD33/CD3 tetraivalent bispecific tandem diabodies (TandAbs) for the treatment of acute myeloid leukemia. *Clin Canc Res*. 2016; 22(23): 5829-5838.
56. Del Bano J, Chames P, Baty D, Kerfelec B. Taking up cancer immunotherapy challenges: bispecific antibodies, the path forward ? *Antibodies* 2015; 5(1). pii: E1. doi: 10.3390/antib5010001.
57. Tay SS, Caro H, Biro M. TriKES and BiKES join CARs on the cancer immunotherapy highway. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12: 2790-2796.
58. Vallera DA, Felices M, McElmurry R, *et al.* IL15 trispecific killer engagers (TriKE) make natural killer cells specific to CD33+ targets while also inducing persistence, in vivo expansion, and enhanced function. *Clin Canc Res*. 2016; 22(14): 3440-3450.
59. Green MR, Rödiger S, Juszczynski P, *et al.* Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for target therapy. *Clin Canc Res*. 2012; 18(6): 1611-1618.
60. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I, *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 311-319.
61. Moskowitz CH, Ribrag V, Michot JM, *et al.* PD1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1b study (KEYNOTE-013). *Blood*. 2014; 124(21): #290.
62. Younes A, Santoro A, Shipp M, *et al.* Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicenter, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1283-1294.
63. Chen Z, Zinzani PL, Lee HJ, *et al.* Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019; 134(14): 1144-1153.
64. Herrera AF, Moskowitz A, Bartlett N, *et al.* Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018; 131(11): 1183-1194.
65. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, *et al.* Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase 2 CheckMate 205 study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(23): 1997-2007.
66. Usmani SZ, Schjesvold F, Oriol A, *et al.* Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2019; 6(9): e448-e458.
67. Mateos MV, Blacklock H, Schjesvold F, *et al.* Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2019; 6(9): e459-e469.

## Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : quoi de neuf ?

Xavier Poiré, Nicole Straetmans

### INTRODUCTION

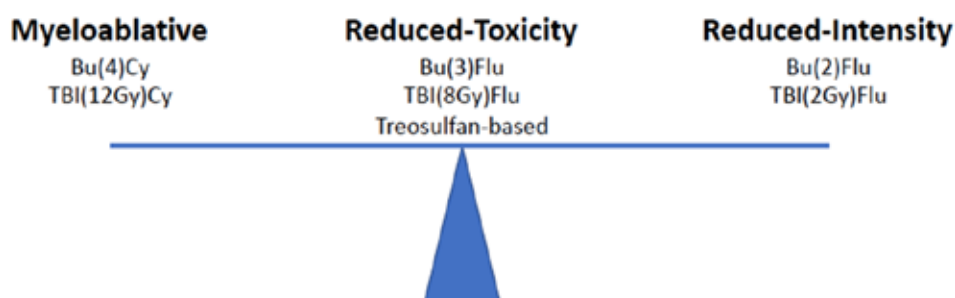
À une époque d'avènement de thérapie ciblée et surtout d'immunothérapie, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste à ce jour un outil thérapeutique majeur dans la plupart des pathologies hématologiques malignes. Cette procédure représente la toute première thérapie immunitaire jamais testée pour laquelle nous avons plus de 50 ans d'expérience. Certes, cela reste une immunothérapie non ciblée associée à des effets "off-targets" dont la redoutable maladie du greffon contre l'hôte, et à une morbi-mortalité significative qui limite encore actuellement son application à des patients sélectionnés. De nombreuses études sont encore conduites dans ce domaine afin d'améliorer les succès et réduire la toxicité ce dont il a été encore question lors du dernier congrès de la société américaine d'hématologie (ASH) qui s'est tenu à Orlando en décembre dernier. Nous pouvons les classer en 3 grandes voies : les conditionnements à toxicité réduite, le cyclophosphamide post-greffe et l'échappement immunitaire.

### LE CONDITIONNEMENT À TOXICITÉ RÉDUITE

Le conditionnement est le traitement administré avant la greffe et dont le rôle est de réduire suffisamment l'immunité du receveur afin de ne pas rejeter la greffe, mais également de faire suffisamment de place dans la moelle osseuse afin d'y loger les nouvelles cellules hématopoïétiques. Les premiers conditionnements étaient ce qu'on appelle myéloablatif, c'est-à-dire détruisant complètement la moelle et le système immunitaire. Leur haute toxicité limitait leur utilisation aux patients jeunes et sans comorbidité. Dans les années 90, est apparu le concept de conditionnement d'intensité réduite qui se base essentiellement sur un traitement immunosuppresseur,

permettant la prise de greffe et pariant entièrement son succès sur l'effet greffon contre maladie afin d'éradiquer la malignité sous-jacente. Ce type de conditionnement, nettement moins toxique, permet de proposer la greffe de cellules souches hématopoïétiques à des patients plus âgés et/ou plus fragiles. Depuis, de nombreuses études rétrospectives comparant conditionnement myéloablatif et conditionnement réduit ont abouti aux mêmes conclusions : plus de mortalité avec les conditionnements myéloablatifs, et plus de rechute avec les conditionnements réduits, menant au bout du compte à une survie similaire. En 2017, sont parues deux larges études prospectives tentant de résoudre le dilemme entre conditionnement myéloablatif et conditionnement réduit. La première, européenne, a été conduite chez des patients atteints de myélodysplasie. Dans cette étude, aucune différence en termes de survie sans rechute entre conditionnement myéloablatif et conditionnement réduit n'a été mise en évidence (1). La seconde, conduite aux Etats-Unis, incluait tant des syndromes myélodysplasiques que des leucémies myéloïdes aiguës. Cette étude a dû être stoppée précocement suite à un excès significatif de rechutes dans le bras conditionnement réduit (2). Depuis, de nombreux investigateurs, principalement aux Etats-Unis, soutiennent que l'intensité du conditionnement est d'une importance capitale, en particulier dans les leucémies myéloïdes aiguës. Pour supporter cette attitude, un nouveau type de conditionnement est apparu ces dernières années, appelé, le conditionnement à toxicité réduite qui vise à augmenter l'intensité de la chimiothérapie afin d'éviter la rechute, sans toutefois en augmenter la toxicité. Différentes approches ont été proposées pour ce faire telles que l'inclure de nouvelles drogues dans le conditionnement comme le tréosulfan, réduire la dose totale de busulfan, remplacer le cyclophosphamide par la fludarabine ou encore réduire la dose totale d'irradiation corporelle totale (3) (Figure 1).

Figure 1. Concept de conditionnement à toxicité réduite



Abréviations : Bu : busulfan ; Cy : cyclophosphamide; TBI: irradiation corporelle totale; Flu: fludarabine.



Deux abstracts présentés au récent congrès de l'ASH 2019 ont abordé la question du conditionnement à toxicité réduite. Une première étude rétrospective de la société européenne de greffe de moelle (EBMT) conduite auprès de 518 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë en première rémission compare deux de ces conditionnements à toxicité réduite : l'association de fludarabine à une irradiation corporelle totale de 8 Gy (FluTBI8) d'une part, et l'association de fludarabine à 3 jours de busulfan (FluBu3) d'autre part. Dans cette étude, du moins chez les patients de moins de 50 ans, FluTBI8 était associé à une survie sans leucémie à 2 ans de 75%, comparé à seulement 58% après FluBu3 ( $p=0.02$ ). Au-delà de 50 ans, l'utilisation d'irradiation corporelle doit rester exceptionnelle vu la toxicité qui y est associée. Néanmoins, FluTBI8 est un excellent conditionnement entre 40 et 50 ans, ou chez des patients jeunes mais plus fragiles (4). Une seconde étude conduite par le *MD Anderson Cancer Center* développe une plateforme de conditionnement dans laquelle les patients sont exposés à des hautes doses de busulfan intra-veineux administrées de façon fractionnée et en suivant strictement la pharmacocinétique individuelle afin de cibler des taux thérapeutiques mais non toxiques. Cinquante-deux patients d'âge médian de 62 ans présentant tous types de pathologies hématologiques malignes ont été inclus. Bien qu'il s'agisse d'une population globalement à haut risque exposée à de hautes doses de busulfan, les résultats montrent une survie impressionnante de 83% à un an, sans excès significatif ni de rechute, ni de mortalité toxique (5). Ces résultats exceptionnels laissent suspecter un biais de sélection, mais n'en reste pas moins intéressant. Malheureusement, en Belgique, nous n'avons pas accès au remboursement du busulfan intra-veineux, et nous ne pouvons donc pas prétendre à l'utilisation d'un tel schéma. Avons-nous d'ailleurs dans notre pays accès à un conditionnement à toxicité réduite valable ? Pour répondre à cette question, on peut citer cette étude rétrospective du registre international de greffe de moelle (CIBMTR) publiée en 2018 conduite auprès de plus de 2000 patients souffrant de myélodysplasie ou de leucémie myéloïde aiguë comparant différents types de conditionnement. Cette étude montre que l'association de fludarabine et de melphalan sans globulines anti-thymocytaires (ATG) est associée à la meilleure survie sans maladie, en réduisant significativement le taux de rechute, et ce, sans excès de mortalité ou de maladie du greffon (6). Les résultats de cette étude ont conduit la Société belge d'hématologie (BHS) à conduire une étude prospective comparant l'association fludarabine et melphalan avec ou sans ATG. Malheureusement, nous avons dû interrompre prématurément cette étude suite à un excès de toxicité dans les 2 bras. Néanmoins, cette année à l'ASH, différentes études se sont à nouveau intéressées au conditionnement fludarabine-melphalan. Une première étude du *MD Anderson Cancer Center* réalisée auprès de 400 patients de plus de 60 ans souffrant de leucémie myéloïde aiguë montre qu'en comparant différents types de conditionnements, celui amenant à la meilleure survie sans maladie est l'association de fludarabine et melphalan,

avec ce dernier administré à une dose réduite de 100 mg/m<sup>2</sup>. Ces résultats ont également été confirmés chez les patients avec un indice de performance réduit (7). Une autre étude rétrospective du CIBMTR incluant environ 1000 patients de plus de 60 ans avec un diagnostic de myélodysplasie compare deux types de conditionnements, fludarabine et busulfan, versus fludarabine et melphalan. Une fois de plus, l'association fludarabine et melphalan permet une meilleure survie sans maladie malgré un excès de mortalité. Le bénéfice en terme de réduction de rechute surpasse l'excès de mortalité, faisant de l'association fludarabine-melphalan un conditionnement de choix dans les syndromes myélodysplasiques (8). Enfin, une dernière étude rétrospective du CIBMTR s'est intéressée à différents types de conditionnements dans les lymphomes non Hodgkinien. Dans cette étude incluant environ 1800 patients, l'association fludarabine-melphalan induit cette fois une survie sans maladie moins bonne, principalement due à un excès significatif de mortalité, (9). Ce que nous pouvons dès lors retenir sur l'association fludarabine-melphalan est qu'il s'agit d'un conditionnement efficace, du moins dans les pathologies myéloïdes.

L'intensité du conditionnement a-t-elle toujours son importance ? La réponse à cette question est selon nous négative. En effet, nombreux sous-types de néoplasies hématologiques sont reconnues pour leur caractère chimio-réfractaire et une intensification du conditionnement dans ce contexte ne peut amener qu'à un excès de toxicité sans aucun bénéfice final. C'est le cas des leucémies myéloïdes aiguës arborant un caryotype monosomique ou une mutation TP53, où plusieurs études nous démontrent l'inefficacité de conditionnement plus intense (10, 11). Face à ces maladies résistantes, il faut songer à des voies thérapeutiques alternatives pouvant contourner ces mécanismes de résistance. On peut ainsi utiliser des traitements alternatifs afin d'amener les patients dans de meilleures conditions de réponse au moment de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. C'est ce qui nous est démontré dans une petite étude sur des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou myélodysplasie avec mutation TP53. Dans cette étude, un traitement par agents hypométhylants avant la greffe augmentait les chances de disparition du clone arborant la mutation TP53 et cette disparition était associée à une meilleure survie post-greffe, quel que soit l'intensité du conditionnement. Ceci démontre qu'avec un traitement moins intensif, mais surtout alternatif, il est possible d'amener les patients dans de meilleures conditions à la greffe, ce qui se traduit en un gain de survie significatif post-greffe (12). Une autre façon de repenser le conditionnement est d'introduire de nouvelle drogue directement dans le conditionnement. C'est ce qui a été tenté dans une étude de phase 1 menée au *Dana Farber Cancer Institute* dans laquelle 3 doses différentes de venetoclax, un inhibiteur de bcl-2, ont été associées à un conditionnement fludarabine-busulfan. Aucune toxicité majeure et aucun impact sur la prise de greffe n'ont été observés. Sur cette petite cohorte de 16 patients avec



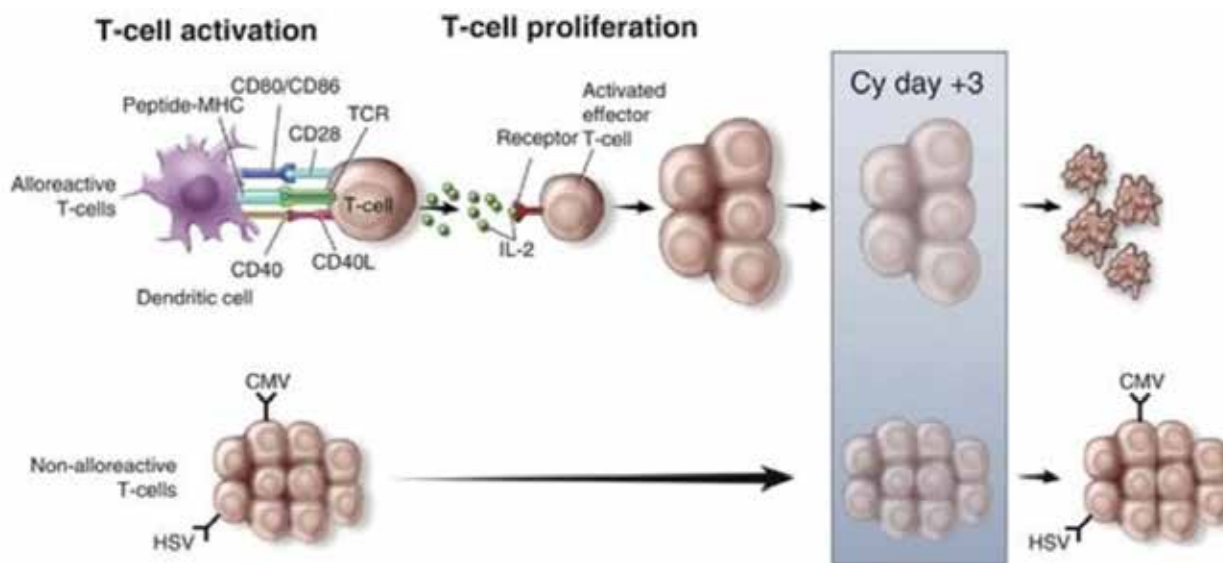
pathologie myéloïde, la survie globale était de 76% à 6 mois. Une éradication des clones résistants comme ceux arborant un caryotype complexe ou une mutation TP53 a pu également être observée (13).

## LE CYCLOPHOSPHAMIDE POST-GREFFE

De nos jours, le succès de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste encore limité par la survenue de la maladie du greffon (GvH). La meilleure prophylaxie de cette complication redoutable reste encore à définir. L'administration de cyclophosphamide post-greffe a été initialement introduit comme prophylaxie de la GvH dans les greffes haplo-identiques par l'équipe de Baltimore. Le principe est d'administrer le greffon après le conditionnement sans aucune prophylaxie dans un premier temps. Il s'en suit que les lymphocytes allo-réactifs contenus dans le greffon vont être activés par les molécules HLA du receveur, les faisant entrer en cycle cellulaire. Ces cellules allo-réactives responsables de la GvH, une fois activées vont être détruites par le cyclophosphamide administré au jour +3 et +4 après la greffe. Les lymphocytes non-allo-réactifs vont quant à eux être épargnés de l'effet dû au cyclophosphamide et vont ainsi permettre une reconstitution immunitaire post-greffe (14) (Figure 2). Cette plateforme de prophylaxie de la GvH a démontré son efficacité dans plusieurs études et a largement contribué à l'explosion de l'utilisation des greffes haplo-identiques actuellement. Une large étude rétrospective de l'EBMT réalisée sur plus de 3000 greffes haplo-identiques a été présentée à l'ASH en décembre dernier, comparant le cyclophosphamide post-greffe aux autres méthodes de déplétion lymphocytaire T, tant ex vivo que in vivo. Le cyclophosphamide post-greffe permet une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans maladie principalement en rapport

à une réduction de la mortalité toxique. En termes de prévention de la GvH, le cyclophosphamide post-greffe permet une meilleure survie sans rechute et sans GvH. Et en s'intéressant plus spécifiquement aux patients ayant reçu le cyclophosphamide en post-greffe, il apparaît que les patients ayant un greffon de cellules souches médullaires présentent les meilleurs résultats en terme de prophylaxie de la GvH en comparaison aux cellules souches périphériques (15). Le fait que les cellules souches d'origine médullaire protègent des manifestations sévères de la GvH comparées aux cellules souches d'origine périphérique n'est pas une surprise et était déjà connu de longue date en dehors de contexte haplo-identique. Néanmoins, les collectes de cellules souches médullaires restent plus difficiles à organiser et plus traumatiques pour les donneurs, rendant leur application à tous les patients difficiles à concevoir de nos jours. Si le cyclophosphamide post-greffe est à ce point efficace pour prévenir la GvH dans le contexte haplo-identique, certains investigateurs ont commencé à utiliser cette stratégie dans d'autres contextes de greffe. Ainsi, une étude rétrospective de l'EBMT a été conduite auprès de 2000 patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë en première rémission et ayant reçu une greffe au départ d'un donneur géno-identique. L'ATG y est comparé au cyclophosphamide post-greffe. Aucune différence en termes de survie globale, survie sans maladie, incidence de rechute ou mortalité toxique n'a été observée. Néanmoins, l'ATG était associé dans cette étude à une réduction significative du taux de GvH chronique(16). Dans cette étude, la majorité des patients ont reçu des cellules souches périphériques, ce qui peut expliquer les résultats obtenus sur la GvH chronique. L'ATG n'a donc pas dit son dernier mot en particulier en présence de cellules souches périphériques et de conditionnements plus intenses. Enfin, une étude prospective du groupe HOVON a été présenté en

Figure 2. Concept du cyclophosphamide post-greffe



session plénière. Ils y comparent une immunosuppression standard faite de ciclosporine et mycophénolate mofétil à l'utilisation de cyclophosphamide post-greffe. Ils ont inclus 52 patients dans le bras standard et 99 patients dans le bras cyclophosphamide post-greffe. L'âge médian était de 58 ans. Tous types de pathologies hématologiques étaient autorisés. Il s'agissait essentiellement de conditionnements réduits et de cellules souches périphériques. Aucune différence en termes de survie globale, survie sans maladie, incidence de rechute et mortalité toxique n'a été observée. Par contre, le cyclophosphamide post-greffe était associé à une réduction significative tant de la GvH aiguë que chronique, se traduisant au final en une meilleure survie sans rechute et sans GvH (17). Le principal problème de cette étude est l'absence d'ATG dans le bras standard. Néanmoins, le cyclophosphamide post-greffe apparaît comme une prophylaxie prometteuse de la GvH et deviendra peut-être un nouveau standard. Reste à savoir si l'ATG devra y être associé, surtout avec l'utilisation de cellules souches périphériques et en présence de conditionnement plus intense. Sans oublier la toxicité cardiaque associée au cyclophosphamide post-greffe qui risque de limiter son utilisation chez les patients plus âgés et/ou plus fragiles.

## L'ÉCHAPPEMENT IMMUNITAIRE

La rechute post-greffe reste à ce jour la principale cause d'échec de cette procédure. Le développement d'une meilleure prévention de cette rechute ou d'une prise en charge de la rechute passe par une meilleure compréhension des mécanismes amenant à cette rechute. Dans le contexte de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'échappement immunitaire est un de ces mécanismes de rechute. Cette fuite immunitaire peut être liée à une perte des molécules HLA à la surface des cellules néoplasiques. Reconnaître la perte de l'HLA comme mécanisme de rechute est important car dans ce cas, l'utilisation de lymphocytes du donneur sera sans effet, et si une seconde greffe doit être réalisée, un donneur alternatif devra être choisi. Un autre mécanisme immunitaire de rechute est la sous-expression des molécules HLA de classe II à la surface des cellules néoplasiques, principalement par des mécanismes épigénétiques. Enfin, la surexpression de molécules inhibitrices comme PDL1 par les cellules néoplasiques est un autre mécanisme par lequel les cellules malignes

échappent à l'effet immunitaire de la greffe. L'utilisation de checkpoint inhibiteurs pourrait restaurer cet effet immunitaire (18). L'équipe de Luca Vago à Milan a beaucoup travaillé sur ses mécanismes d'échappement immunitaire et sur les moyens de les traiter. Dans un modèle murin de rechute de leucémie myéloïde aiguë par perte de l'HLA, ils ont pu démontrer l'efficacité d'un anticorps bi-spécifique dirigé contre CD3 et CD33 permettant ainsi de contourner l'interaction HLA/TCR qui n'est plus effective (19). Dans un autre modèle murin explorant la rechute par sous-expression des molécules HLA de classe II, ils ont pu montrer que c'était le complexe PRC2 qui était responsable de la non-expression des molécules HLA de classe II. En utilisant un inhibiteur d'EZH2, une sous-unité de PRC2, ils ont été capables de démontrer une ré-expression des molécules HLA de classe II avec restauration d'une immunité effective contre les cellules néoplasiques (20). Bien que préliminaires, ces résultats montrent que l'inhibition d'EZH2 apparaît ainsi comme une nouvelle stratégie de prise en charge des rechutes post-greffe qui reste à explorer.

## CONCLUSIONS

En conclusion, bien que l'année 2019 n'apporte aucune découverte majeure dans le domaine de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, plusieurs nouvelles données nous permettent d'appréhender de nouvelles techniques ou approches. Ainsi, le concept de conditionnement à toxicité réduite deviendra de plus en plus utilisé permettant une meilleure efficacité sans augmentation de la toxicité. Dans ce contexte, l'association fludarabine-melphalan apparaît comme un bon candidat principalement dans les pathologies myéloïdes qui va être exploré dans une étude prospective de la BHS. Néanmoins, face à des maladies hautement chimio-réfractaires, des traitements alternatifs restent à définir. En termes de prophylaxie de la GvH, l'administration de cyclophosphamide post-greffe apparaît comme un nouveau standard dans le contexte de greffe haplo-identique mais également après greffe géno- ou phéno-identique. Reste à savoir si l'ATG devra garder ou non une place dans cette plateforme. Enfin, une meilleure compréhension des mécanismes d'échappement immunitaire en post-greffe ouvre la perspective de nouvelle stratégie thérapeutique des rechutes après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

# RÉFÉRENCES

1. Kroger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hubel K, *et al.* Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2157-64.
2. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, *et al.* Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1154-61.
3. Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, Niittyvuopio R, Blaise D, Craddock C, *et al.* Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant.* 2020.
4. Giebel S, MP, Labopin M, MD, Sobczyk Kruszelnicka MM, MD, Stelljes M, Byrne J, MD PhD, Fegueux N, MD, *et al.* Reduced Risk of Relapse for Total Body Irradiation + Fludarabine Compared to Busulphan + Fludarabine As "Reduced-Toxicity" Conditioning for Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Allohsct in First Complete Remission. a Study By the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):255.
5. Uday Popat M, Mehta RS, MD, Bassett R, Olson AL, MD, Chen J, Ganesh C, BSN, RN *et al.* Myeloablative Fractionated Busulfan Conditioning Regimen in Older Patients: Results of a Phase II Study. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):256.
6. Eapen M, Brazauskas R, Hemmer M, Perez WS, Steinert P, Horowitz MM, *et al.* Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. *Blood Adv.* 2018;2(16):2095-103.
7. Ciurea SO, MD, Varma A, MD, Kongtim P, MD, Srour S, Bashir Q, MBBS, Alousi AM, MD, *et al.* Optimal Conditioning for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Propensity Score Analysis. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):42.
8. Oran B, MD, Ahn KW, PhD, Fretham C, Shah MV, MD PhD, Nakamura R, MD, Scott BL, MD, *et al.* Fludarabine and Melphalan Compared with Reduced Doses of Busulfan and Flurabine Improves Transplant Outcomes in Older MDS Patients. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):253.
9. Ghosh N, MP, Ahmed S, MD, Litovich C, MPH, Ahn KW, PhD, Khanal M, Kharfan-Dabaja MA, MD MBA *et al.* Comparison of Reduced-Intensity Conditioning (RIC) Regimens for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (alloHCT) in Non-Hodgkin Lymphomas (NHL)-a Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Analysis. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):319.
10. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagensohn MD, *et al.* Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;376(6):536-47.
11. Poire X, Labopin M, Cornelissen JJ, Volin L, Richard Espiga C, Veelken JH, *et al.* Outcome of conditioning intensity in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype in patients over 45 year-old: A study from the acute leukemia working party (ALWP) of the European group of blood and marrow transplantation (EBMT). *Am J Hematol.* 2015;90(8):719-24.
12. Chan O, MD, Hunter A, MD, Talati C, MD, Sallman DA, MD, Asghari H, MD BS, Song J, MD PhD, *et al.* Impact of TP53 gene Mutation Clearance and Conditioning Intensity on Outcome in MDS or AML Patients Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):149.
13. Garcia JS, MD, Kim HT, PhD, Brock J, Han A, MPH, Ryan JA, SM, Mashaka T, BA, *et al.* A Phase 1 Dose-Escalation Study of Adding Venetoclax to a Reduced Intensity Conditioning (RIC) Regimen Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with High Risk Myeloid Malignancies. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):258.
14. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood.* 2001;98(12):3456-64.
15. Lupo-Stanghellini MT, MD, Peczynski C, Greinix HT, MD, Polge E, Mohty M, MD PhD, Yakoub-Agha I, MD PhD, *et al.* From Ex-Vivo T-Cell Depletion to Post-Transplant Cyclophosphamide: Improved GvHD-Free & Relapse-Free Survival but Comparable Chronic GvHD Incidence in Haploidentical Transplantation. A 15 Years EBMT Registry Analysis on Behalf of the TCWP-EBMT. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):876.
16. Battipaglia G, MD, Labopin M, MD, Hamladji RM, MD PhD, Blaise D, MD PhD, Chevallier P, MD, Gerbitz A, MD, *et al.* Post-Transplant Cyclophosphamide Versus Antithymocyte Globulin in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation from HLA-Identical Sibling Donors: A Retrospective Analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):148.
17. De Jong CN, MD, Meijer E, MD PhD, Bakunina K, Nur E, MD PhD, van Marwijk Kooij M, MD PhD, de Groot MR, MD PhD *et al.* Post-Transplantation Cyclophosphamide after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of the Prospective Randomized HOVON-96 Trial in Recipients of Matched Related and Unrelated Donors. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):1.
18. Zeiser R, Vago L. Mechanisms of immune escape after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2019;133(12):1290-7.
19. Rovatti PE, MD, Zito L, MSc, Draghi E, MSc, Herrmann M, PhD, Marcinek A, MSc, Brauchle B, MSc *et al.* Exploiting an Anti-CD3/CD33 Bispecific Antibody to Redirect Donor T Cells Against HLA Loss Leukemia Relapses. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):513.
20. Gambacorta V, MD, Gnani D, PhD, Zito L, MSc, Beretta S, PhD, Zanotti L, PhD, Giacomo O, PhD, *et al.* Integrated Epigenetic Profiling Identifies EZH2 As a Therapeutic Target to Re-Establish Immune Recognition of Leukemia Relapses with Loss of HLA Class II Expression. *Blood.* 2019;134(Supplemental 1):514.



| Dosage         | Public price |
|----------------|--------------|
| Jivi® 500 IE   | € 435,14     |
| Jivi® 1.000 IE | € 861,02     |
| Jivi® 2.000 IE | € 1712,79    |
| Jivi® 3.000 IE | € 2564,56    |

**Jivi®, the first and only EHL rFVIII protecting patients for up to 7 days**

**EMPOWER HIM TO STEP UP TO THE CHALLENGE**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Jivi 250 IU powder and solvent for solution for injection, Jivi 500 IU powder and solvent for solution for injection, Jivi 1000 IU powder and solvent for solution for injection, Jivi 2000 IU powder and solvent for solution for injection, Jivi 3000 IU powder and solvent for solution for injection. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Jivi 250 IU powder and solvent for solution for injection: After reconstitution with the solvent provided, one mL of solution contains approximately 100 IU (250 IU/2.5 mL) of human coagulation factor VIII, damoctocog alfa pegol. Jivi 500 IU powder and solvent for solution for injection: After reconstitution with the solvent provided, one mL of solution contains approximately 200 IU (500 IU/2.5 mL) of human coagulation factor VIII, damoctocog alfa pegol. Jivi 1000 IU powder and solvent for solution for injection: After reconstitution with the solvent provided, one mL of solution contains approximately 400 IU (1000 IU/2.5 mL) of human coagulation factor VIII, damoctocog alfa pegol. Jivi 2000 IU powder and solvent for solution for injection: After reconstitution with the solvent provided, one mL of solution contains approximately 800 IU (2000 IU/2.5 mL) of human coagulation factor VIII, damoctocog alfa pegol. Jivi 3000 IU powder and solvent for solution for injection: After reconstitution with the solvent provided, one mL of solution contains approximately 1200 IU (3000 IU/2.5 mL) of human coagulation factor VIII, damoctocog alfa pegol. The potency International Unit (IU) is determined using the European Pharmacopoeia chromogenic assay. The specific activity of Jivi is approximately 10000 IU/mg protein. The active substance, damoctocog alfa pegol, is a site specifically PEGylated B-domain deleted recombinant human coagulation factor VIII, produced in baby hamster kidney cells (BHK), with a 60 kDa branched polyethylene-glycol (two 30 kDa PEG) moiety. The molecular weight of the protein is approximately 234 kDa. Jivi is produced without the addition of any human or animal derived protein in the cell culture process, purification, PEGylation or final formulation. **PHARMACEUTICAL FORM:** Powder and solvent for solution for injection. Powder: solid, white to slightly yellow. Solvent: clear solution. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** Treatment and prophylaxis of bleeding in previously treated patients ≥ 12 years of age with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). **Posology and method of administration:** Treatment should be under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia. **Treatment monitoring:** During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to confirm that adequate FVIII levels have been achieved. Individual patients may vary in their response to factor VIII, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable. When using an *in vitro* activated partial thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining factor VIII activity in patients' blood samples, plasma factor VIII activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay, which can result in over- or under-estimation of factor VIII activity. It should be noted that there can be significant discrepancies between assay results obtained by specific reagents used in the aPTT-based one stage clotting assay and the chromogenic assay. This is of importance when monitoring the factor VIII activity of Jivi, and when changing laboratory and/or reagents used in the assay. This applies also for modified long acting factor VIII products. Laboratories intending to measure Jivi activity should check their procedures for accuracy. A field study has indicated that the factor VIII activity of Jivi can be accurately measured in plasma using either a validated chromogenic substrate (CS) assay or a one-stage (OS) clotting assay using specific reagents. For Jivi some silica-based one-stage assays (e.g., APTT-SP, STA-PTT) may underestimate the factor VIII activity of Jivi in plasma samples; some reagents, e.g., with kaolin-based activators, have the potential for overestimation. The clinical effect of factor VIII is the most important element in evaluating the effectiveness of treatment. It may be necessary to adjust the individual dosing at patient level in order to attain satisfactory clinical results. If the calculated dose fails to attain the expected factor VIII levels or if bleeding is not controlled after administration of the calculated dosage, the presence of a circulating factor VIII-inhibitor or anti-PEG antibodies in the patient should be suspected. **Posology:** The dose and duration of substitution therapy depends on the severity of the factor VIII deficiency, the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition. The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO concentrate standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or preferably in IU (relative to an International Standard for factor VIII in plasma). One IU of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one mL of normal human plasma. **On demand treatment:** The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 1.5-2.5 % of normal activity. The required dose of Jivi is determined using the following formula: Required units = body weight (kg) x desired factor VIII rise (% or IU/dL) x reciprocal of observed recovery (i.e. 0.5 for recovery of 2.0%). The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness required in the individual case. In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

**Table 1: Guide for dosing in bleeding episodes and surgery for adolescents and adults:**

| Degree of haemorrhage/Type of surgical procedure           | Factor VIII level required (%) (IU/dL) | Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haemorrhage                                                |                                        |                                                                                                                                                          |
| Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding      | 20-40                                  | Repeat injection every 24-48 hours. At least 1 day, until bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.                      |
| More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma | 30-60                                  | Repeat injection every 24-48 hours for 3 to 4 days or more until pain and acute disability are resolved.                                                 |
| Life-threatening Haemorrhages                              | 60-100                                 | Repeat injection every 8 to 24 hours until threat is resolved.                                                                                           |
| Surgery                                                    |                                        |                                                                                                                                                          |
| Minor surgery including tooth extraction                   | 30-60                                  | Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.                                                                                               |
| Major surgery                                              | 80-100 (pre- and post-operative)       | Repeat dose every 12-24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain factor VIII activity of 30-60% (IU/dL). |

**Prophylaxis:** All treatment decisions for identifying appropriate prophylactic treatment regimens should be guided by clinical judgement based on individual patient characteristics and treatment response. For prophylaxis the dose is 45-60 IU/kg every 5 days. Based on patient clinical characteristics the dose can also be 60 IU/kg every 7 days or 30-40 IU/kg two times per week. For overweight patients, the maximum dose per injection for prophylaxis should not be higher than approximately 6000 IU. **Paediatric population:** Jivi is not indicated in previously untreated patients and in patients less than 12 years of age. **Adolescent population:** On demand and prophylactic treatment dosing in adolescent patients is the same as for adult patients. **Elderly population:** There is limited experience in patients ≥ 65 years. **Method of administration:** Jivi is for intravenous use. Jivi should be injected intravenously over a period of 2 to 5 minutes depending on the total volume. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level (maximal rate of injection: 2.5 mL/min). **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Known allergic reactions to mouse or hamster proteins. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the injection site, chills, flushing, generalized urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock). Development of neutralising antibodies (inhibitors) may occur in patients with haemophilia A treated with factor VIII, including with Jivi. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialized haemophilia centre be contacted. The most frequently reported adverse reactions in clinical trials in PTPs were headache, cough and pyrexia. **Tabulated list of adverse reactions:** A total of 221 patients constituted the safety population from three pivotal Phase I and III studies [PROTECT VIII]. Median time on study for the 148 patients ≥ 12 years of age was 713 days. The total number of exposure days (ED) was 18432 with a median of 131 ED (range: 1 to 309) per subject; median time in study for paediatric patients < 12 years was 237 days with a total of 3219 ED and median of 53 ED (range 1-68) per subject. The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 2: Frequency of adverse drug reactions in clinical trials:**

| MedDRA Standard System Organ Class                          | Adverse reactions                    | Frequency        |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| <b>Blood and lymphatic system disorders</b>                 | FVIII inhibition                     | Uncommon (PTPs)* |
| <b>Immune system disorders</b>                              | Hypersensitivity                     | common           |
| <b>Psychiatric disorders</b>                                | Insomnia                             | common           |
|                                                             | Headache                             | very common      |
| <b>Nervous system disorders</b>                             | Dizziness                            | common           |
|                                                             | Dysgeusia                            | uncommon         |
| <b>Vascular disorders</b>                                   | Flushing                             | uncommon         |
| <b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>      | Cough                                | common           |
| <b>Gastrointestinal disorders</b>                           | Abdominal pain, Nausea, Vomiting     | common           |
| <b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>               | Erythema***, Rash****                | common           |
|                                                             | Pruritus                             | uncommon         |
| <b>General disorders and administration site conditions</b> | Injection site reactions **, Pyrexia | common           |

\* Frequency is based on studies with all factor VIII products which included patients with severe haemophilia A. PTPs = previously-treated patients\*.

\*\*includes injection site pruritus, injection site rash and vessel puncture site pruritus. \*\*\*includes erythema and erythema multiforme. \*\*\*\*includes rash and rash papulae. **Description of selected adverse reactions:** **Immunogenicity:** Immunogenicity was evaluated during clinical trials with Jivi in 159 (including surgery patients) previously treated adolescents (≥ 12 years of age) and adults diagnosed with severe haemophilia A (FVIII:C < 1%), and ≥ 150 previous exposure days. Median time on study was 713 days with a median of 131 exposure days (range: 1 to 309 days). **FVIII inhibitors:** No *de novo* or confirmed cases of inhibitor against factor VIII occurred. A single unconfirmed positive result of a low titre of factor VIII inhibitor (1.7 BU/mL) was reported in one adult patient following a surgery. **Anti-PEG antibodies:** Immunogenicity against PEG with development of specific IgM anti-PEG antibodies was observed in one patient. The immune response was accompanied by a clinical hypersensitivity reaction after 4 injections of Jivi. Antibodies to PEG disappeared after discontinuation of Jivi. **Paediatric population:** In completed clinical studies with 73 paediatric PTPs < 12 years (44 PTPs < 6 years, 29 PTPs 6-12 years), adverse reactions due to immune response to PEG were observed in children less than 6 years of age. In 10 of 44 patients (23%) in the age group of younger than 6 years of age loss of drug effect due to neutralising anti-PEG antibodies during the first 4 exposure days was observed. In 3 of 44 patients (7%), loss of drug effect was combined with hypersensitivity reactions. No triggers or predictors of the immune response to PEG could be identified. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel, Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be), e-mail: [adversedrugreactions@fagg-flmcp.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-flmcp.be). **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site Internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie/medicament/index.html>. **DELIVERY METHOD:** On medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS:** EU/1/18/1324/001 - Jivi 250 IU, EU/1/18/1324/002 - Jivi 500 IU, EU/1/18/1324/003 - Jivi 1000 IU, EU/1/18/1324/004 - Jivi 2000 IU, EU/1/18/1324/005 - Jivi 3000 IU. **DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION:** Date of first authorisation: 22 November 2018. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 11/2018. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ 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. See below for how to report adverse reactions.

**Refixia® 500 IU powder and solvent for solution for injection. Refixia® 1000 IU powder and solvent for solution for injection. Refixia® 2000 IU powder and solvent for solution for injection.** **Composition:** Each vial contains nominally 500 IU, 1000 IU or 2000 IU nonacog beta pegol (recombinant human factor IX, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology, covalently conjugated to a 40 kDa polyethylene-glycol (PEG)). After reconstitution, 1 ml of Refixia 500 IU contains approximately 125 IU nonacog beta pegol. After reconstitution, 1 ml of Refixia 1000 IU contains approximately 250 IU nonacog beta pegol. After reconstitution, 1 ml of Refixia 2000 IU contains approximately 500 IU nonacog beta pegol. The potency (International Units) is determined using the European Pharmacopoeia one-stage clotting test. The specific activity of Refixia is approximately 152 IU/mg protein. Refixia is a purified recombinant human factor IX (rFIX) with a 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) selectively attached to specific N-linked glycans in the rFIX activation peptide. Upon activation of Refixia, the activation peptide including the 40 kDa polyethylene-glycol moiety is cleaved off, leaving the native activated factor IX molecule. The primary amino acid sequence of the rFIX in Refixia is identical to the Ala148 allelic form of human plasma-derived factor IX. No additives of human or animal origin are used in the cell culture, purification, conjugation, or formulation of Refixia. **Excipient with known effect:** Less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial. **Pharmaceutical form:** Powder and solvent for solution for injection. The powder is white to off-white. The solvent is clear and colourless. pH: 6.4. Osmolality: 272 mOsmol/kg. **Indications:** Treatment and prophylaxis of bleeding in patients 12 years and above with haemophilia B (congenital factor IX deficiency). **Posology and method of administration:** Treatment should be under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia. **Previously untreated patients:** The safety and efficacy of Refixia in previously untreated patients have not yet been established. **Treatment monitoring:** Routine monitoring of factor IX activity levels for the purpose of dose adjustment is not necessary. In the clinical trial programme, dose adjustment was not performed. Mean steady state factor IX trough levels above 15% were observed for all age groups. Due to the interference of polyethylene glycol (PEG) in the one-stage clotting assay with various aPTT reagents, it is recommended to use a chromogenic assay (e.g. Rox Factor IX or Biophen) when monitoring is needed. If a chromogenic assay is not available, it is recommended to use a one-stage clotting assay with an aPTT reagent (e.g. Cephascreen) qualified for use with Refixia. For modified long-acting factor products it is known that the one-stage clotting assay results are highly dependent on the aPTT reagent and reference standard used. For Refixia some reagents will cause underestimation (30–50%), while most silica containing reagents will cause severe overestimation of the factor IX activity (more than 400%). Therefore, silica based reagents should be avoided. Use of a reference laboratory is recommended when a chromogenic assay or a qualified one-stage clotting assay is not available locally. **Posology:** The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor IX in plasma). **Prophylaxis:** 40 IU/kg body weight once weekly. Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved FIX levels and individual bleeding tendency. The trough levels achieved with the weekly 40 IU/kg dosing regimen are summarised in section 5.2 of the SmPC. Patients on prophylaxis who forget a dose are advised to take their dose upon discovery and thereafter continue with the usual once weekly dosing schedule. A double dose should be avoided. **On-demand treatment:** Dose and duration of the substitution therapy depend on the location and severity of the bleeding, see Table below for dosing guidance in bleeding episodes:

| Degree of haemorrhage                                       | Recommended dose IU/kg of Refixia | Dosing recommendations                     |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|
| Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.      | 40                                | A single dose is recommended.              |
| More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma. |                                   |                                            |
| Severe or life threatening haemorrhages.                    | 80                                | Additional doses of 40 IU/kg can be given. |

**Surgery:** The dose level and dosing intervals for surgery depend on the procedure and local practice. General recommendations are provided in Table below:

| Type of surgical procedure                | Recommended dose IU/kg body weight | Dosing recommendations                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minor surgery including tooth extraction. | 40                                 | Additional doses can be given if needed.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Major surgery.                            | 80                                 | Pre-operative dose.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                           | 40                                 | Consider two repeated doses of 40 IU/kg (in 1–3 day intervals) within the first week after surgery.<br><br>Due to the long half-life of Refixia, the frequency of dosing in the post-surgical period may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved |

**Paediatric population:** The dose recommendations in adolescents (12–18 years) are the same as for adults: 40 IU/kg body weight. The long-term safety of Refixia in children below 12 years has not yet been established. **Method of administration:** Intravenous use. Refixia is administered by intravenous bolus injection over several minutes after reconstitution of the powder for injection with the histidine solvent. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level up to a maximum injection rate of 4 ml/min. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6 of the SmPC. In case of self-administration or administration by caregiver appropriate training is needed. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients, known allergic reaction to hamster protein. **Undesirable effects:** **Summary of the safety profile:** Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed rarely with recombinant factor IX products and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock). In some cases, these reactions have progressed to severe anaphylaxis, and they have occurred in close temporal association with development of factor IX inhibitors. Nephrotic syndrome has been reported following attempted immune tolerance induction in haemophilia B patients with factor IX inhibitors and a history of allergic reaction. Very rarely development of antibodies to hamster protein with related hypersensitivity reactions has been observed. Patients with haemophilia B may develop neutralising antibodies (inhibitors) to factor IX. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre is contacted. There is a potential risk of thromboembolic episodes following the administration of factor IX products, with a higher risk for low purity preparations. The use of low purity factor IX products has been associated with instances of myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, venous thrombosis and pulmonary embolism. The use of high purity factor IX products like Refixia is rarely associated with such adverse reactions. **List of adverse reactions:** A total of 115 previously treated male patients with moderate or severe haemophilia B have been exposed to Refixia for a total of 170 patient years in the completed clinical trials. **Common:** nausea, pruritus (includes the terms pruritus and ear pruritus), fatigue, injection site reactions (include injection site pain, infusion site pain, injection site swelling, injection site erythema and injection site rash). **Uncommon:** hypersensitivity, palpitations, hot flush. **Unknown:** anaphylaxis, inhibitors. **Description of selected adverse reactions:** In an ongoing trial in previously untreated patients, anaphylaxis has occurred in close temporal association with development of factor IX inhibitors following treatment with Refixia. There are insufficient data to provide information on inhibitor incidence in previously untreated patients. **Paediatric population:** Refixia is indicated for patients 12 years and above. No difference in the safety profile of Refixia was observed between previously treated adolescent (12–18 years) and adult patients. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: Belgium: Federal Agency for Medicines and Health Products - [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be). Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) or Direction de la Santé - [www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html](http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html). **Way of delivery:** Restricted medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/17/1193/001-003. **Date of revision of the text:** 06/2017.

Refixia® is a registered trademark owned by Novo Nordisk Health Care AG, Switzerland



# TAKE LIFE ON

Refixia® once-weekly  
prophylaxis<sup>1</sup> giving your  
patients the confidence to live  
beyond Haemophilia B<sup>2-5</sup>

Clayton, 34 years old,  
is a pilot and enjoys hiking and  
camping in his spare time. Clayton  
lives with Haemophilia B.

| Refixia        | Public Price |
|----------------|--------------|
| 500 UI 1 vial  | € 825,37     |
| 1000 UI 1 vial | € 1.641,13   |
| 2000 UI 1 vial | € 3.272,89   |

**refixia**®  
*nonacog beta pegol*

#### References:

1. Refixia® Summary of Product Characteristics.
2. Tiede A et al. *Haemophilia* 2017;23(4):547-555.
3. Negrier C et al. *Haemophilia* 2016;22(4):507-513.
4. Collins PW et al. *Blood* 2014;124(26):3880-3886.
5. Young G et al. *Thromb Res* 2016;141:69-76.

Model is used for illustrative purposes only.

[novonordisk.be](http://novonordisk.be)

Customer Service

☎ 02 556 06 07

FAX 02 556 06 06

[info.nnbelux@novonordisk.com](mailto:info.nnbelux@novonordisk.com)



**changing  
haemophilia**®

BE20RFX00002 - FEB 2020



**novo nordisk**®





Driven by  
**Our Promise™**

**CSL Behring**  
Biotherapies for Life™



# INNOVATIONS 2019 EN HÉMOSTASE

Le traitement actuel de l'hémophilie est substitutif. Il repose sur l'administration intraveineuse plusieurs fois par semaine de concentrés de facteurs VIII (FVIII) ou IX (FIX), issus du plasma ou produits par biotechnologie. Ce traitement préventif des saignements est contraignant, coûteux, ne permet qu'une correction transitoire et partielle du déficit et est associé au risque de développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs).

Des concentrés de FVIII et FIX dotés d'une plus longue demi-vie, un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'action du FVIII et diverses stratégies modifiant la régulation physiologique de la coagulation et administrés par voie sous-cutanée représentent de nouvelles options de traitement, validées ou en cours d'évaluation. Les résultats préliminaires des études de thérapie génique semblent également très prometteurs.

Ces développements offrent aux patients hémophiles de nouvelles perspectives de traitement sinon de guérison que cet article se propose de revoir.

*Cédric Hermans*

**MOTS-CLÉS** ► Hémophilie, facteurs de coagulation, Innovations

## New hemophilia treatments

The current treatment of hemophilia relies on intravenous administration, repeated several times a week, of clotting factor VIII (FVIII) or factor IX (FIX) concentrates, either derived from plasma or produced by biotechnology. This preventive treatment is burdensome, expensive, and only allows for transient and partial corrections of the clotting factor deficiencies. Moreover, it is associated with the risk of developing neutralizing antibodies, termed inhibitors.

The FVIII and IX concentrates with a longer half-life, such as a bispecific monoclonal antibody mimicking the action of FVIII, as well as various strategies modifying the physiological regulation of coagulation, whilst being administered subcutaneously, represent new treatment options, either already validated or being evaluated. The first results of gene therapy studies also look very promising.

These developments offer patients with hemophilia new perspectives of treatment, if not cure, which this article proposes to review.

### KEY WORDS

Hemophilia, innovations, clotting factors

## SOMMAIRE

Les nouveaux traitements de l'hémophilie

## CORRESPONDANCE

Pr. Cedric Hermans, MD, PhD, FRCP (Lon, Edin)

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'hématologie

Avenue Hippocrate 10

1200 Brussels

BELGIUM

+32 2 764 17 85 (Direct line)

+32 2 764 17 40 (Secretary)

cedric.hermans@uclouvain.be

hermans.cedric@gmail.com

## Les nouveaux traitements de l'hémophilie

### INTRODUCTION

L'hémophilie représente la maladie hémorragique héréditaire la plus fréquente. Elle est la conséquence d'un déficit d'origine génétique complet (hémophilie sévère) ou partiel (hémophilie modérée ou mineure) du FVIII (FVIII) (Hémophilie A (HA)) ou FIX (FIX) (Hémophilie B (HB)) de la coagulation sanguine. Ce déficit entraîne des hémorragies qui surviennent surtout dans les articulations et les muscles (1).

Le traitement des formes sévères repose sur le remplacement du FVIII ou FIX administré de façon régulière et préventive afin de prévenir les hémorragies et leurs conséquences locomotrices invalidantes (Figure 1). Ce traitement dit prophylactique est contraignant et partiellement efficace puisqu'il ne préserve pas totalement les articulations (2).

Le développement de concentrés modifiés de FVIII et FIX dotés d'une plus longue demi-vie, l'introduction d'un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'action du FVIII ainsi que diverses stratégies modifiant l'équilibre de la coagulation représentent de nouvelles options de traitement (3). S'y ajoutent les premiers résultats prometteurs de la thérapie génique. Ces développements offrent aux patients hémophiles de nouvelles perspectives de traitement voire de guérison que cet article se propose de revoir (4).

### DU DRAME DU SANG CONTAMINÉ AUX SUCCÈS DE LA BIOTECHNOLOGIE

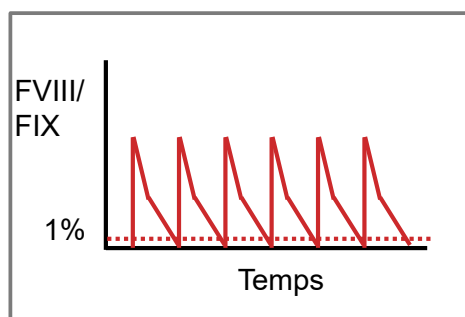
Dans les années 50 et début des années 60, l'administration de sang total ou de plasma frais, comme sources de FVIII ou FIX, représentaient les seules options, contraignantes et peu efficaces, de traitement de l'hémophilie (5). En 1964, la découverte par Judith POOL que la décongélation lente du plasma permet d'obtenir une fraction enrichie en FVIII (cryoprécipité) a grandement facilité la prise en charge thérapeutique. Fin des années 60, les premiers concentrés de FVIII plasmatique de pureté croissante deviennent disponibles. Ils permettent d'envisager des traitements réguliers préventifs, même au domicile. En 1982, le premier cas de SIDA chez un patient hémophile est décrit. Le drame de la contamination des patients hémophiles par le HIV a motivé l'introduction de divers procédés de sécurisation des concentrés plasmatiques de FVIII et FIX. En 1989, le virus de l'hépatite C (VHC) est identifié, un virus par lequel un très grand nombre de patients exposés à des dérivés plasmatiques a été contaminé.

L'identification des gènes des FVIII et FIX a permis dans les années 90 le développement par biotechnologie des premiers concentrés synthétiques (recombinants) de FVIII et FIX. Des améliorations techniques ultérieures ont permis la mise à disposition de FVIII et FIX recombinants obtenus sans aucune addition de protéines humaines et animales éliminant en théorie tout risque infectieux.

Figure 1. Traitement préventif (prophylactique) de l'hémophilie consistant en injections intraveineuses régulières de concentrés de FVIII ou FIX



Auto-administrations  
de concentrés de  
FVIII ou FIX pour prévenir les  
hémorragies  
(dose variable - 1x/2J à 1x/5-7J)



Correction du FVII-FIX par injections  
régulières





Parallèlement, les concentrés issus du plasma ont été sécurisés par la multiplication de procédés chimiques ou physiques assurant la destruction ou l'élimination des agents infectieux, y compris les prions. Aucun cas de contamination des patients hémophiles par les virus tels que le HIV et le VHC n'a été rapporté au cours des deux dernières décennies.

Après de nombreuses années consacrées à garantir la sécurité infectieuse des concentrés de FVIII et FIX, les recherches récentes ont pour priorité et ambition de modifier les molécules de FVIII et FIX afin de faciliter le traitement de l'hémophilie, d'améliorer son efficacité et d'explorer d'autres options de traitements plus efficaces et moins contraignantes (6-9).

### TRAITEMENTS ACTUELS DE L'HÉMOPHILIE : MODALITÉS ET DÉFIS

Chez les patients hémophiles présentant une forme dite sévère (FVIII ou FIX : < 1 %), les hémorragies articulaires et musculaires peuvent survenir spontanément et sont plus fréquentes que chez les patients présentant une forme dite modérée (FVIII ou FIX : 1-5 %). Cette observation est à l'origine de l'introduction du traitement de substitution dit prophylactique, à savoir des injections régulières de facteurs dont le but est de maintenir une concentration de FVIII ou de FIX au-delà de 1 à 2 % et de réduire le risque d'hémorragies spontanées (10).

Le traitement de substitution de l'hémophilie par des concentrés de FVIII ou FIX, issus du plasma ou produits de façon synthétique par biotechnologie, se heurte à de nombreux défis :

1. Les concentrés de FVIII et FIX doivent être administrés par voie intraveineuse, ce qui se révèle souvent problématique chez les très jeunes enfants et constitue un obstacle à l'adhérence des patients
2. Les FVIII et dans une moindre mesure le FIX ont une demi-vie courte et sont rapidement éliminés de la circulation, ce qui impose des administrations fréquentes et alourdit la charge du traitement.

La pharmacocinétique et en particulier la vitesse d'élimination du FVIII et FIX, est très variable d'un patient à l'autre et se modifie au cours de la vie (11).

La correction de la concentration circulante du FVIII et du FIX obtenue par les injections régulières est la plupart du temps partielle, variable et fluctuante, rythmée par des pics de concentration dans le décours immédiat des injections et des vallées à distance des injections. Cette variabilité impose aux patients de nombreuses restrictions et complique le traitement.

Le FVIII est une molécule particulièrement immunogène dont l'administration peut entraîner le développement d'allo-anticorps neutralisants (inhibiteurs), la complication majeure et la plus redoutée du traitement de l'hémophilie.

### LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION INDIVIDUALISÉ

De nombreuses études ont démontré l'importance d'individualiser et de personnaliser le traitement de substitution de l'hémophilie. Il s'agit d'adapter pour chaque patient le régime de traitement (dose de facteur, moment et fréquence des injections) en tenant compte de multiples variables (mode de vie, état articulaire, comorbidités et surtout le comportement pharmacocinétique du FVIII ou FIX injecté).

Aux études pharmacocinétiques classiques et fastidieuses (nécessitant de multiples prélèvements post-injection et en réalité rarement réalisées, surtout chez les enfants) se substitue actuellement l'approche bayésienne. Elle consiste, sur base d'un nombre très limité de dosages de FVIII et FIX issus de prélèvements réalisés à des moments variables sous traitement, d'extrapoler le comportement pharmacocinétique individuel à partir du profil obtenu au sein d'une population de patients. Il s'agit pour chaque patient de dériver par cette approche la demi-vie du FVIII ou FIX injecté, d'estimer l'exposition au traitement par calcul de l'aire sous-la-courbe et de définir le temps nécessaire pour atteindre certains seuils prédéfinis (10 %, 5 % et 1 %).

Plusieurs outils informatiques très performants ont été développés et validés. Certains tels My-PK Fit (12), sont spécifiques à un concentré, d'autres tels WAPPS-Hemo, peuvent être utilisés pour la plupart des concentrés de facteurs disponibles (13). Outre une approche plus rigoureuse du traitement de substitution qui tient compte des données pharmacocinétiques individuelles, ces outils sont utiles pour améliorer la compréhension par chaque patient des modalités et rationnel du traitement. Ils permettent aussi de promouvoir l'adhérence, réduire le nombre de saignements et encourager une meilleure utilisation des concentrés.

### LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'HÉMOPHILIE : SUBSTITUTIFS OU NON-SUBSTITUTIFS

Au cours de la dernière décennie, le traitement de l'hémophilie a bénéficié de multiples innovations thérapeutiques dont certaines sont déjà largement implémentées. Attestant de cette évolution, on distingue actuellement les thérapies dites substitutives reposant sur l'administration de FVIII ou de FIX des thérapies dites non-substitutives (aussi qualifiées de disruptives) et indépendantes de l'administration de FVIII ou FIX (14).



Même si cet allongement semble modéré, son impact sur la prise en charge des patients est loin d'être négligeable. Certains patients traités par 3 injections intraveineuses par semaine peuvent être traités 2 fois par semaine. Pour certains patients bien identifiés, il est même possible d'espacer davantage les injections (1x/5 jours voire davantage). Pour d'autres patients, en conservant le même rythme d'administration (3x/semaine), il est possible de maintenir une concentration basale de FVIII plus élevée et procurer aux patients une meilleure protection vis-à-vis des hémorragies.

Pour davantage allonger la demi-vie du FVIII (au-delà de 19 heures), des modifications supplémentaires sont en cours de développement. Un Fc-FVIII auquel un fragment du facteur von willebrand (Domaine D'-D3) et des séquences peptidiques neutres (X-Ten) ont été fixées (FC-FVIII-VWF-XTEN) semble présenter un comportement pharmacocinétique bien plus favorable. Sa demi-vie de 37,6 à 44 heures devrait permettre des administrations hebdomadaires, une hypothèse actuellement évaluée dans des études cliniques (Figure 5).

Pour le FIX qui n'est pas lié à une protéine transporteuse comme le FVIII, sa modification par fusion (albumine ou fragment Fc) ou Pégylation, procure un allongement de la demi-vie bien plus important (4 à 5 fois) que pour le FVIII. Ceci permet de traiter les patients par des injections bien espacées, à des fréquences variables (1x/7-10-14 jours voire plus espacées) en fonction du type de FIX modifié et de la réponse de chaque patient.

## L'IMMUNOTHÉRAPIE DE L'HÉMOPHILIE PAR UN ANTICORPS MONOCLONAL BI-SPÉCIFIQUE

Cette approche originale fait appel à un anticorps monoclonal bispécifique appelé ACE910 ou Emicizumab (Hemlibra®) qui mime l'action du FVIII. Cet anticorps dispose de 2 sites de reconnaissance : le premier lui permet de se fixer au FIXa, le second au FX (Figure 6). Ce faisant, cet anticorps « mime » et assume l'action du FVIII au sein de la coagulation sanguine (15;16).

Compte tenu du fait qu'il ne s'agit pas de FVIII, cet anticorps n'est pas reconnu par les anticorps anti-FVIII et peut-être administré à des patients avec inhibiteur du FVIII. Cet anticorps n'entraîne également pas la formation d'anticorps anti-FVIII. Les autres avantages majeurs sont le fait que cette molécule peut être administrée par voie sous-cutanée et que sa demi-vie est extrêmement longue permettant des administrations peu fréquentes (une fois/semaine voire une fois/4 semaines) et le maintien d'une activité hémostatique constante après une phase d'imprégnation de 4 semaines.

De vastes études récentes ont démontré la très grande efficacité de ce traitement chez les patients hémophiles A adultes et enfants, avec et sans inhibiteur (17). L'effet hémostatique procuré par cet anticorps corrige partiellement mais pas totalement le déficit de coagulation des patients avec hémophilie A. Ces derniers sont donc susceptibles de présenter des accidents hémorragiques justifiant l'apport en FVIII intraveineux. De même, certains gestes invasifs ou interventions chirurgicales justifient également une supplémentation en FVIII pour garantir une hémostase suffisante (18).

Figure 5. Structure du BIVV001 - un facteur VIII modifié par trois technologies (FVIII-Fc/ D'D3 VWF/XTEN linkers) procurant un allongement significatif de la demi-vie (plus de 40 heures)

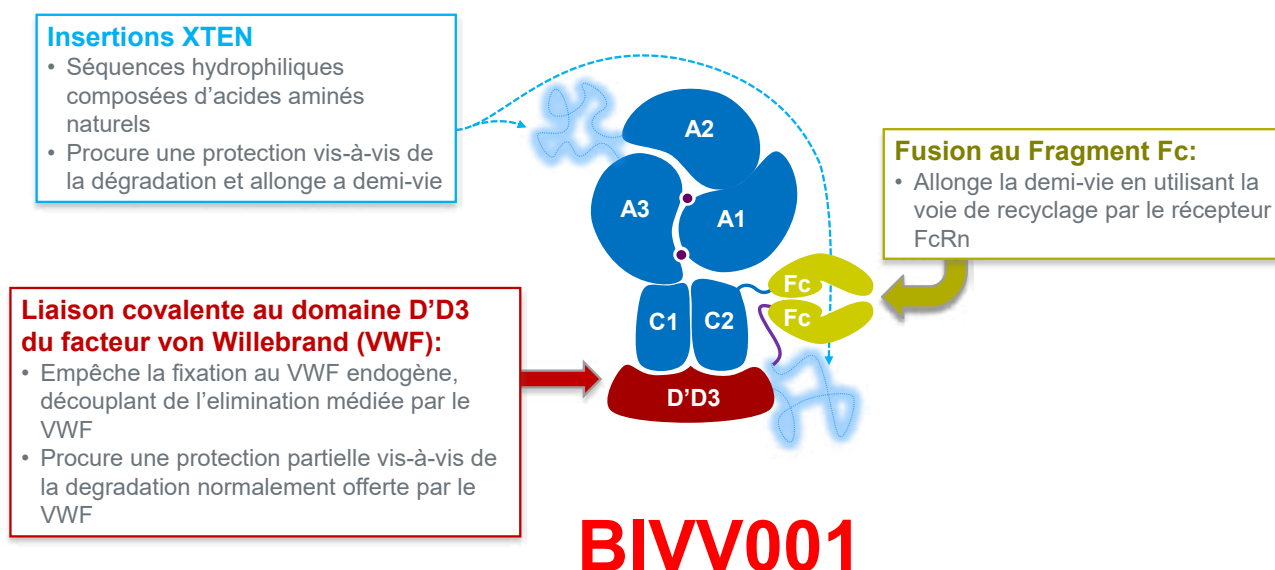
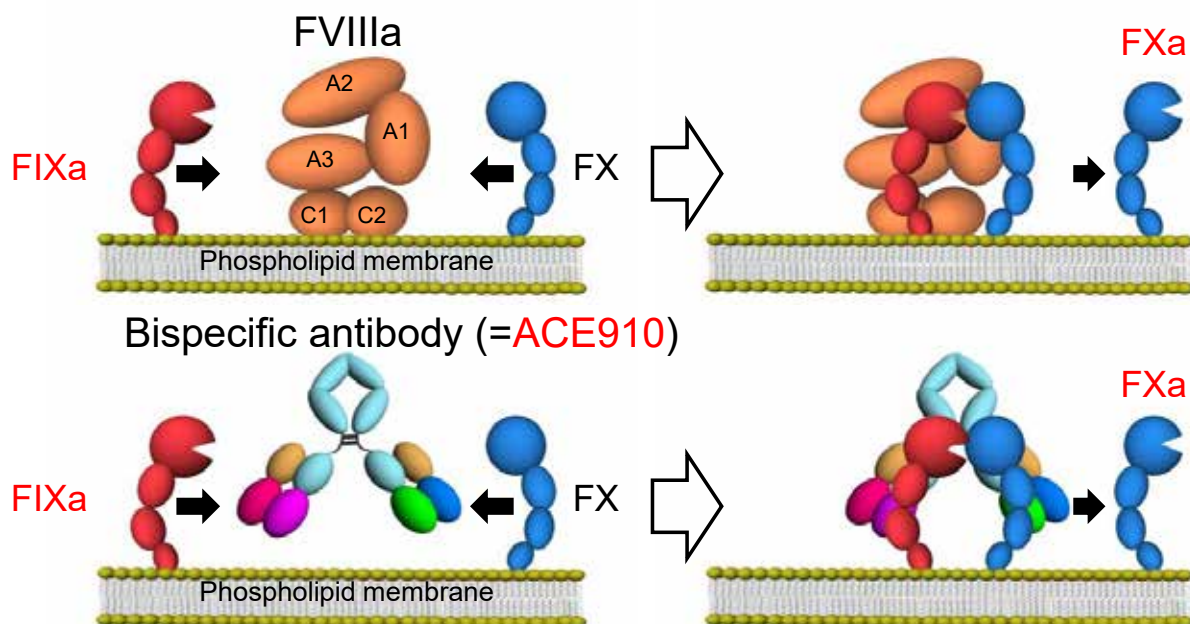


Figure 6. Mode d'action de l'Emicizumab (Hemlibra®), un anticorps qui mime l'action du FVIII en se fixant d'une part au FIXa et d'autre part au FX de la coagulation comme le fait le FVIII.



En termes de sécurité, plusieurs patients avec inhibiteur traités conjointement par cet anticorps bispécifique et un agent court-circuitant le FVIII (FEIBA® - un concentré plasmatique des FIIa, FVIIa, FIXa et FXa) ont développé des thromboses dont une fatale (19). Il est totalement contre-indiqué de traiter simultanément un patient avec inhibiteur par Emicizumab et Feiba® mais de privilégier un autre agent de bypass du FVIII, le FVIIa (Novo Seven®). Quelques rares cas d'ADA (Anti-Drug Antibodies) ont été décrits.

### LES AGENTS « REBALANÇANT » LA COAGULATION SANGUINE

La stratégie originale consiste à réduire l'inhibition physiologique de la coagulation sanguine. Celle-ci est soumise à des mécanismes de contrôle assurés par des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, à savoir l'antithrombine (AT) qui inhibe les FXa et FIIa (thrombine) et le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) qui inhibe le FVIIa et FXa (20;21).

Le Fitusiran réduit, via une séquence d'ARN silencieux à tropisme hépatique interférant avec l'ARN endogène, la synthèse hépatique de l'AT dont la concentration circulante diminue de façon significative. La production majorée de thrombine qui en résulte permet de restaurer l'hémostase et d'empêcher les hémorragies chez les patients hémophiles. L'administration de Fitusiran par voie sous-cutanée entraîne une réduction de l'AT circulante de 80 % et une réduction significative des hémorragies (20).

Divers agents (aptamère, anticorps monoclonaux) inhibant le TFPI sont en cours de validation. Cette approche

permet de majorer la production de thrombine et réduit les manifestations hémorragiques de façon significative (21;22).

Ces deux approches présentent plusieurs caractéristiques favorables : administration sous-cutanée, fréquence d'administration peu fréquente (1x/semaine – 1x/mois) pour certaines molécules, utilisation pour l'hémophilie A et B avec ou sans inhibiteur, potentielle utilisation pour d'autre(s) déficit(s) en facteurs de la coagulation. Les effets secondaires thrombotiques de ces deux approches doivent être pris en compte tels qu'en attestent le décès d'un patient traité par Fitusiran des suites d'une thrombose veineuse cérébrale et la survenue récente de thromboses artérielles chez des patients traités par anti-TFPI. Alors que les études sont en cours, il est difficile d'anticiper quel sera le succès et la place dans l'avenir de ces agents thérapeutiques dans la prise en charge future de l'hémophilie.

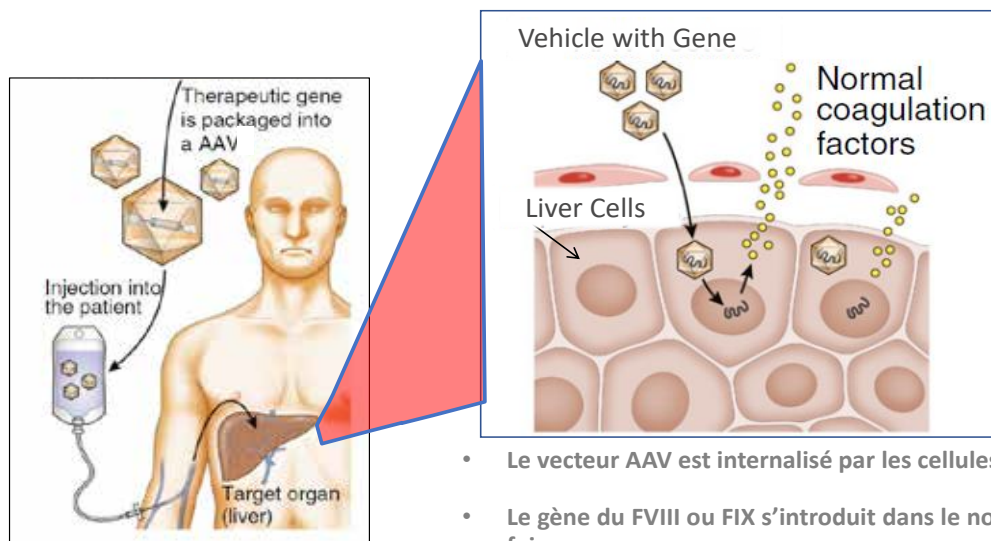
### LES PREMIERS SUCCÈS PROMETTEURS DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Les progrès sont actuellement majeurs tant pour l'hémophilie A que pour l'hémophilie B. La stratégie utilisée consiste à insérer dans les hépatocytes le gène du FVIII ou du FIX. Elle fait appel à des vecteurs viraux à tropisme hépatique (adeno-associated virus ou AAV) (Figure 7). Les études en cours utilisent des sérotypes différents et des séquences génétiques optimisées pour favoriser l'expression et la synthèse du FVIII et du FIX (23).

Sur base des quelques études dont les résultats sont publiés, la plupart des patients traités ne saignent quasi



Figure 7. Principes de la thérapie génique de l'hémophilie



Le gène du FIX ou FVIII est introduit dans un vecteur viral (AAV) à tropisme hépatique

- Le vecteur AAV est internalisé par les cellules du foie.
- Le gène du FVIII ou FIX s'introduit dans le noyau des cellules du foie
- Le gène transféré ne s'intègre pas dans les chromosomes
- Les cellules hépatiques produisent le FVIII ou FIX au départ du matériel génétique.

plus, ne doivent plus être traités par concentrés de facteurs et obtiennent des concentrations de FVIII et FIX variables d'un patient à l'autre, parfois normalisées (> 50 %), mais le plus souvent comprises entre 20-40 %. Ce résultat semble se maintenir dans le temps pour l'HB. Par contre, après 3 ans de recul, il semble y avoir une perte progressive d'expression dans le temps pour l'HA chez plusieurs patients (24;25).

Même si la thérapie génique semble prometteuse, plusieurs obstacles demeurent. Elle n'est actuellement pas accessible aux enfants. Certains patients ne peuvent être traités parce que porteurs d'anticorps neutralisants dirigés contre le vecteur viral. La survenue chez certains patients d'une réaction immunitaire dirigée contre des antigènes viraux exprimés à la surface des hépatocytes transfectés impose le recours à une corticothérapie transitoire. Nous ignorons actuellement combien de temps persistera l'expression des facteurs et surtout si le matériel génétique ne s'intégrera pas dans l'ADN des patients traités en y provoquant des erreurs génétiques.

Plusieurs centaines de patients sont actuellement inclus dans de multiples études dont les résultats devraient être communiqués en 2020 et nous éclairer à large échelle sur les succès et la tolérance de la thérapie génique.

### L'ENJEU DE LA PARTICIPATION AUX ÉTUDES CLINIQUES

Des progrès majeurs sont actuellement en cours de concrétisation dans le domaine du traitement de l'hémophilie. Il va de soi que ces traitements ne pourront être validés et voir le jour que si suffisamment de patients

acceptent de contribuer aux études cliniques. Il existe plusieurs initiatives pour sensibiliser les patients à l'importance d'une participation active dans les études cliniques, en tenant compte de la contrainte et des risques éventuels qui doivent ouvertement être discutés avec chaque patient (26).

### LES INCERTITUDES LIÉES AUX INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les concentrés de FVIII et FIX standards ou modifiés facilitent le traitement de l'hémophilie, surtout pour le FIX. Ils devraient largement remplacer les concentrés de FVIII et FIX « standards ». L'immunogénicité des concentrés de FVIII à demi-vie prolongée doit toutefois encore être bien explorée, surtout chez les jeunes enfants en début de traitement.

Les thérapies non substitutives s'avèrent efficaces pour prévenir les hémorragies et offrent l'avantage d'une administration sous-cutanée et peu fréquente. Toutefois, leur utilisation à l'occasion de gestes invasifs (chirurgie), leur monitoring biologique et les risques thrombotiques représentent autant de préoccupations (27).

Si la thérapie génique s'avère prometteuse, la réaction hépatique, la durabilité de l'effet et la sécurité au long court doivent être évaluées.

## SÉCURITÉ ET INFORMATION OBJECTIVE : DEUX PRÉOCCUPATIONS MAJEURES

Alors que les innovations thérapeutiques se multiplient, la sécurité des patients hémophiles est une priorité absolue. Chaque patient doit avoir accès à une information objective des réels bénéfices et des potentiels risques de tout nouveau traitement (28). La communauté hémophile doit de son côté faire preuve d'ouverture face aux diverses innovations et aux changements qu'elles entraînent.

Plus que jamais, chaque patient doit bien connaître et comprendre sa maladie et son traitement. Une réelle capacité d'apprentissage à gérer son traitement actuel et futur doit être promue. Entre patients, il est important de partager ses expériences thérapeutiques et de témoigner. Les patients hémophiles à travers les associations nationales et globales de patients doivent pouvoir exprimer leurs souhaits et leurs attentes pour que les innovations répondent à leurs aspirations et soient adoptées. Finalement, on peut émettre l'espoir que ces nouvelles options thérapeutiques prometteuses permettront d'améliorer la prise en charge des hémophiles dans le monde.

## QUE RETENIR ?

1. L'administration régulière et prophylactique des facteurs manquants de la coagulation (FVIII et FIX) représente le traitement actuel de référence de l'hémophilie.
2. Cette approche est limitée par la contrainte d'injections intraveineuses fréquentes, son efficacité imparfaite et le développement d'anticorps neutralisants les FVIII et FIX.
3. De nombreuses innovations devraient apporter des solutions. Il s'agit du développement de facteurs à demi-vie prolongée. S'y ajoutent divers agents administrés par voie sous-cutanée et moins fréquemment, tels qu'un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII et plusieurs molécules réduisant l'inhibition physiologique de la coagulation. Les premiers résultats de thérapie sont par ailleurs prometteurs.
4. La bonne utilisation des nouveaux traitements disponibles et la validation des approches les plus récentes en garantissant la sécurité des patients représentent des défis importants.

Conflits d'intérêt : Le Professeur Cedric Hermans déclare avoir été rémunéré au titre d'expert, orateur ou consultant par les Sociétés Bayer, Sobi, Biogen, Takeda, CAF-DCF, CSL Behring, Kedrion, LFB, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Biomarin. Le Professeur Cedric Hermans est membre du comité exécutif de l'EAHAD (European Association for Hemophilia and Allied Disorders), membre médical du board de la FMH (Fédération Mondiale de l'Hémophilie) et Rédacteur en Chef du Journal Haemophilia (WILEY).

Cet article est largement inspiré de l'article du même auteur intitulé « Innovations thérapeutiques pour l'hémophilie » publié dans la revue médicale suisse (2020 Jan 15;16(676-7):47-52).

## RÉFÉRENCES

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016; 388(10040):187-197.
2. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125(13):2038-2044.
3. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Mol Ther* 2019.
4. Pelland-Marcotte MC, Carcao MD. Hemophilia in a Changing Treatment Landscape. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33(3):409-423.
5. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:24.
6. Kumar R, Dunn A, Carcao M. Changing Paradigm of Hemophilia Management: Extended Half-Life Factor Concentrates and Gene Therapy. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(1):18-29.
7. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus* 2018; 16(5):457-461.
8. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood* 2019; 133(5):389-398.
9. Sankar AD, Weyand AC, Pipe SW. The evolution of recombinant factor replacement for hemophilia. *Transfus Apher Sci* 2019.
10. Moreno MM, Cuesta-Barriuso R. A history of prophylaxis in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2019; 30(15 Suppl 1):S1-S3.

11. Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, Meunier S, Mismetti P. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia* 2018; 24 Suppl 2:3-17.
12. Pasca S, Zanon E. Savings without changing: How to use the MyPKfit(R) device to improve treatment strategies in a cohort of patients with haemophilia A. *Thromb Res* 2019; 183:1-3.
13. Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, Blatny J, Boban A, Cnossen M et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2(3):535-548.
14. Makris M. Hemophilia A treatment: disruptive technology ahead. *Blood* 2016; 127(13):1623-1624.
15. Mahlangu J. Efficizumab for the prevention of bleeds in hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(8):753-761.
16. Blair HA. Efficizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs* 2019.
17. Franchini M, Marano G, Pati I, Candura F, Profili S, Veropalumbo E et al. Efficizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus* 2019; 17(3):223-228.
18. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra((R))): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia* 2019; 25(5):731-737.
19. Makris M, Iorio A, Lenting PJ. Efficizumab and thrombosis: The story so far. *J Thromb Haemost* 2019; 17(8):1269-1272.
20. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(9):819-828.
21. Chowdary P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *Int J Hematol* 2018.
22. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results. *Blood* 2019.
23. Gollomp KL, Doshi BS, Arruda VR. Gene therapy for hemophilia: Progress to date and challenges moving forward. *Transfus Apher Sci* 2019.
24. Peyvandi F, Garagiola I. Clinical advances in gene therapy updates on clinical trials of gene therapy in haemophilia. *Haemophilia* 2019.
25. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2020; 382(1):29-40.
26. Henrard S, Speybroeck N, Hermans C. Participation of people with haemophilia in clinical trials of new treatments: an investigation of patients' motivations and existing barriers. *Blood Transfus* 2015; 13(2):302-309.
27. Makris M, Hermans C. A golden age for Haemophilia treatment? *Haemophilia* 2018; 24(2):175-176.
28. Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, Makris M. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia* 2019; 25(4):545-557.

ADYNOVI® 250 IU, 500 IU, 1000 IU / 2 ml and 2000 IU / 5 ml powder and solvent for solution for injection

▼ 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. See section "Undesirable effects" for how to report adverse reactions.

**QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each vial contains nominally 250 IU/500 IU/1000 IU and 2000 IU human coagulation factor VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corresponding to a concentration of 125 IU/250 IU/500 IU/ml and 400 IU/ml after reconstitution with 2 ml or 5 ml solvent. The potency (International Units) is determined using the chromogenic assay. The specific activity of ADYNOVI is approximately 4000-6500 IU/mg protein. The active substance ruriotocog alfa pegol is a covalent conjugate of the protein octocog alfa\* with a 20 kDa polyethylene glycol (PEG). \* Human factor VIII produced by recombinant DNA technology in a Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line. Excipient(s) with known effect: Each powder vial contains 0.45 mmol (10 mg) sodium, see section 4.4 of the full SPC. For the full list of excipients, see section 6.1 of the full SPC. **PHARMACEUTICAL FORM** Powder and solvent for solution for injection. Powder: White to off white friable powder. Solvent: Clear and colourless solution. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Treatment and prophylaxis of bleeding in patients 12 years and above with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia. Previously untreated patients: The safety and efficacy of ADYNOVI in previously untreated patients have not yet been established. No data are available. Treatment monitoring: During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. Individual patients may vary in their response to factor VIII, demonstrating different half lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable. A field study has indicated that plasma factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic substrate assay or a one stage clotting assay routinely used in clinical laboratories. Posology: The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition. The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO concentrate standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or preferably in International Units (relative to an International Standard for factor VIII in plasma). One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma. On demand treatment: The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dl. The required dose is determined using the following formula: Required international units (IU) = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) x 0.5 The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case. In the case of the following haemorrhagic events, factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) in the corresponding period. The following Table 1 can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

| Table 1 Guide for dosing in bleeding episodes and surgery  |                                         |                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Degree of haemorrhage/type of surgical procedure           | Factor VIII level required (% or IU/dl) | Frequency of doses (hours)/duration of therapy (days)                                                                                                                           |
| Haemorrhage                                                |                                         |                                                                                                                                                                                 |
| Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.     | 20 – 40                                 | Repeat injections every 12 to 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode, as indicated by pain, is resolved or healing is achieved.                                   |
| More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma | 30 – 60                                 | Repeat injections every 12 to 24 hours for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.                                                                     |
| Life threatening haemorrhages.                             | 60 – 100                                | Repeat injections every 8 to 24 hours until threat is resolved.                                                                                                                 |
| Surgery                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                 |
| Minor                                                      | 30 – 60                                 | Every 24 hours at least 1 day, until healing is achieved.                                                                                                                       |
| Including tooth extraction.                                | 80 – 100                                | Repeat injections every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl). |
| Major                                                      | (pre and postoperative)                 |                                                                                                                                                                                 |

Prophylaxis: For long term prophylaxis, the recommended dose is 40 to 50 IU of ADYNOVI per kg bodyweight twice weekly in 3 to 4 day intervals. Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved FVIII levels and individual bleeding tendency (see section 5.2 of the full SPC). **Paediatric population:** On demand treatment dosing in paediatric patients (12 to 18 years of age) is the same as for adult patients. Prophylactic treatment for patients from 12 to <18 years is the same as for adult patients. The long-term safety of ADYNOVI in children below 12 years has not yet been established. Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved FVIII levels and individual bleeding tendency (see section 5.2 of the full SPC). **Method of administration:** ADYNOVI is for intravenous use. The rate of administration should be determined to ensure the comfort of the patient up to a maximum of 10 ml/min. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6 of the full SPC. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance, to the parent molecule octocog alfa or to any of the excipients listed in section 6.1 of the full SPC. Known allergic reaction to mouse or hamster protein. **UNDESIRABLE EFFECTS** Summary of the safety profile: Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the injection site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed rarely and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock). Development of neutralising antibodies (inhibitors) may occur in patients with haemophilia A treated with factor VIII, including with ADYNOVI. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted. List of adverse reactions: The safety of ADYNOVI was evaluated in 243 previously treated patients with severe haemophilia A (factor VIII less than 1% of normal), who received at least one dose of ADYNOVI in 3 completed multi center, prospective, open label clinical studies and 2 ongoing clinical studies. The median number of exposure days to ADYNOVI per subject was 103.5 (min max: 1 278). The list presented below is according to the MedDRA system organ classification (System Organ Class and Preferred Term Level). Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Blood and lymphatic system disorders: Uncommon (PTPs)\*: Factor VIII inhibition. Immune system disorders: Hypersensitivity. Nervous system disorders: Common: Headache. Vascular disorders: Uncommon: Flushing. Gastrointestinal disorders: Common: Diarrhoea, Nausea. Skin and subcutaneous Tissue disorders: Common: Rash. \* Frequency is based on studies with all FVIII products which included patients with severe haemophilia A. PTPs = previously-treated patients. Description of selected adverse reactions: Hypersensitivity: The observed event of hypersensitivity was a mild transient non serious rash, occurring in one 2 year old patient who had developed a previous rash while on ADYNOVI. Paediatric population: Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults. The safety of ADYNOVI was evaluated in 38 subjects < 6 years and 34 subjects 6 to < 12 years of age having accumulated a total of 2880 EDs and 2975 EDs respectively. The mean (SD) age was 3.3 (1.55) and 8.1 (1.92) years respectively. 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: Federal Agency for Medicines and Health Products – Vigilance Division, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, 8-1060 Brussels (website: [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be); e-mail: [adversedreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedreactions@fagg-afmps.be)). Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> MARKETING AUTHORISATION HOLDER Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A 1221 Vienna, Austria MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S) EU/1/17/1247/002 : 006 ; 010 : ADYNOVI 250 IU - 500 IU - 1000 IU (2 ml-Baxject III), EU/1/17/1247/014: ADYNOVI 2000 IU (5 ml-Baxject III) PRESCRIPTION STATUS Medicinal product subject to medical prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT 01/2019 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu> Baxalta Innovations GmbH, now part of Takeda, remains the Marketing Authorization Holder. For more information see the full text of the SPC. Local representative: Shire Belgium SPRL (now part of Takeda), Montoyestraat 47, 1000 Brussels, Belgium. Tel: +32 (0)2 711 02 30 or [benelux@shire.com](mailto:benelux@shire.com). Adverse events must be reported. Adverse events must also be reported to Shire Belgium SPRL via email [drugadafety@shire.com](mailto:drugadafety@shire.com) or +32 (0)2 302.74.44.

ADVATE 250 IU/500 IU/1000IU/1500IU/2000IU/3000IU powder and solvent for solution for injection.

**QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each vial contains nominally 250 IU/500 IU/1000IU/1500IU/2000IU/3000IU human coagulation factor VIII (rDNA), octocog alfa.

ADVATE contains approximately 50 IU/100 IU/200 IU/300 IU/400 IU/600 IU per ml of human coagulation factor VIII (rDNA), octocog alfa after reconstitution with 5 ml solvent. ADVATE contains approximately 125 IU/250 IU/500 IU/750 IU per ml of human coagulation factor VIII (rDNA), octocog alfa after reconstitution with 2 ml of solvent. The potency (International Units) is determined using the European Pharmacopoeia chromogenic assay. The specific activity of ADVATE is approximately 4,000 IU/mg protein. Octocog alfa (human coagulation factor VIII (rDNA)) is a purified protein that has 2332 amino acids. It is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Prepared without the addition of any (exogenous) human or animal derived protein in the cell culture process, purification or final formulation. Excipients with known effect: 0.45 mmol sodium (10 mg) per vial. For the full list of excipients, see section 6.1 of the full version of the SmPC.

**PHARMACEUTICAL FORM** Powder and solvent for solution for injection. Powder: White to off white friable powder. Solvent: Clear and colourless solution. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). ADVATE is indicated in all age groups. **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia and with resuscitation support immediately available in case of anaphylaxis. **Posology:** The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition. The number of units of factor VIII is expressed in International Units (IU), which are related to the WHO standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in IUs (relative to the international standard for factor VIII in plasma). One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma. On demand treatment: The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dl. The required dose is determined using the following formula: Required units (IU) = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) x 0.5

In case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) in the corresponding period. The following table 1 can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

| Table 1 Guide for dosing in bleeding episodes and surgery   |                                         |                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Degree of haemorrhage/type of surgical procedure            | Factor VIII level required (% or IU/dl) | Frequency of doses (hours)/duration of therapy (days)                                                                                                                                                                           |
| Haemorrhage                                                 |                                         |                                                                                                                                                                                                                                 |
| Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.      | 20 – 40                                 | Repeat injections every 12 to 24 hours (8 to 24 hours for patients under the age of 6) for at least 1 day, until the bleeding episode, as indicated by pain, is resolved or healing is achieved.                                |
| More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma. | 30 – 60                                 | Repeat injections every 12 to 24 hours (8 to 24 hours for patients under the age of 6) for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.                                                                     |
| Life threatening haemorrhages.                              | 60 – 100                                | Repeat injections every 8 to 24 hours (6 to 12 hours for patients under the age of 6) until threat is resolved.                                                                                                                 |
| Surgery                                                     |                                         |                                                                                                                                                                                                                                 |
| Minor                                                       | 30 – 60                                 | Every 24 hours (12 to 24 hours for patients under the age of 6), at least 1 day, until healing is achieved.                                                                                                                     |
| Including tooth extraction.                                 | 80 – 100                                | Repeat injections every 8 to 24 hours (6 to 24 hours for patients under the age of 6) until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl). |
| Major                                                       | (pre and postoperative)                 |                                                                                                                                                                                                                                 |

The dose and frequency of administration should be adapted to the clinical response in the individual case. Under certain circumstances (e.g. presence of a low titre inhibitor), doses larger than those calculated using the formula may be necessary. During the course of treatment, appropriate determination of plasma factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated injections. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of plasma factor VIII activity assay is indispensable. Individual patients may vary in their response to factor VIII, achieving different levels of in vivo recovery and demonstrating different half lives. **Prophylaxis:** For long term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, the usual doses are 20 to 40 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 2 to 3 days. **Paediatric population:** For on demand treatment dosing in paediatric patients (10 to 18 years of age) does not differ from adult patients. In patients under the age of 6, doses of 20 to 50 IU of factor VIII per kg body weight 3 to 4 times weekly are recommended for prophylactic therapy. **Method of administration** ADVATE should be administered via the intravenous route. In case of reconstitution by a non health care professional appropriate training is needed. The rate of administration should be determined to ensure the comfort of the patient up to a maximum of 10 ml/min. After reconstitution, the solution is clear, colourless, free from foreign particles and has a pH of 6.7 to 7.3. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6 of the full version of the SmPC. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the full version of the SmPC or to mouse or hamster proteins. **UNDESIRABLE EFFECTS** Summary of the safety profile: Clinical studies with ADVATE included 418 subjects with at least one exposure to ADVATE reporting in total 93 adverse drug reactions (ADRs). The ADRs that occurred in the highest frequency were development of neutralising antibodies to factor VIII (inhibitors), headache and fever. Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed rarely and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock). Development of antibodies to mouse and/or hamster protein with related hypersensitivity reactions may be observed.

Development of neutralising antibodies (inhibitors) may occur in patients with haemophilia A treated with factor VIII, including with ADVATE. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

**Tabulated summary of adverse reactions** The following table 2 provides the frequency of adverse drug reactions in clinical trials and from spontaneous reporting. The table is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). Frequency categories are defined according to the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

| Table 2 Frequency of adverse drug reactions (ADRs) in clinical trials and from spontaneous reports |                                                      |                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| MedDRA Standard System Organ Class                                                                 | Adverse reaction                                     | Frequency <sup>a</sup>                                          |
| Infections and infestations                                                                        | Influenza                                            | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Laryngitis                                           | Uncommon                                                        |
| Blood and lymphatic system disorders                                                               | Factor VIII inhibition                               | Uncommon (PTPs) <sup>b</sup><br>Very common (PUPs) <sup>c</sup> |
|                                                                                                    | Lymphangitis                                         | Uncommon                                                        |
| Immune system disorders                                                                            | Anaphylactic reaction                                | Not known                                                       |
|                                                                                                    | Hypersensitivity <sup>c</sup>                        | Not known                                                       |
| Nervous system disorders                                                                           | Headache                                             | Common                                                          |
|                                                                                                    | Dizziness                                            | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Memory impairment                                    | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Syncope                                              | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Tremor                                               | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Migraine                                             | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Dysgeusia                                            | Uncommon                                                        |
| Eye disorders                                                                                      | Eye inflammation                                     | Uncommon                                                        |
| Cardiac disorders                                                                                  | Palpitations                                         | Uncommon                                                        |
| Vascular disorders                                                                                 | Haematoma                                            | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Hot flush                                            | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Pallor                                               | Uncommon                                                        |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders                                                    | Dyspnoea                                             | Uncommon                                                        |
| Gastrointestinal disorders                                                                         | Diarrhoea                                            | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Abdominal pain upper                                 | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Nausea                                               | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Vomiting                                             | Uncommon                                                        |
| Skin and subcutaneous tissue disorders                                                             |                                                      |                                                                 |
|                                                                                                    | Pruritus                                             | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Rash                                                 | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Hyperhidrosis                                        | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Urticaria                                            | Uncommon                                                        |
| General disorders and administration site conditions                                               |                                                      |                                                                 |
|                                                                                                    | Pyrexia                                              | Common                                                          |
|                                                                                                    | Peripheral oedema                                    | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Chest pain                                           | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Chest discomfort                                     | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Chills                                               | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Feeling abnormal                                     | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Vessel puncture site                                 | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | haematoma                                            | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Fatigue                                              | Not known                                                       |
|                                                                                                    | Injection site reaction                              | Not known                                                       |
|                                                                                                    | Malaise                                              | Not known                                                       |
| Investigations                                                                                     |                                                      |                                                                 |
|                                                                                                    | Monocyte Count increased                             | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Coagulation factor VIII level decreased <sup>b</sup> | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Haematocrit decreased                                | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Laboratory test abnormal                             | Uncommon                                                        |
| Injury, poisoning and procedural complications                                                     |                                                      |                                                                 |
|                                                                                                    | Post procedural complication                         | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Post procedural haemorrhage                          | Uncommon                                                        |
|                                                                                                    | Procedural site reaction                             | Uncommon                                                        |

a) Calculated based on total number of patients who received ADVATE (418). b) The unexpected decrease in coagulation factor VIII levels occurred in one patient during continuous infusion of ADVATE following surgery (postoperative days 10-14). Haemostasis was maintained at all times during this period and both plasma factor VIII levels and clearance rates returned to appropriate levels by postoperative day 15. Factor VIII inhibitor assays performed after completion of continuous infusion and at study termination were negative. c) ADR explained in the section below. d) Frequency is based on studies with all FVIII products which included patients with severe haemophilia A. PTPs = previously-treated patients, PUPs = previously-untreated patients **Description of selected adverse reactions** ADRs specific to residues from the manufacturing process. Of the 229 treated patients who were assessed for antibodies to Chinese hamster ovary (CHO) cell protein, 3 showed a statistically significant upward trend in titres, 4 displayed sustained peaks or transient spikes and one patient had both but no clinical symptoms. Of the 229 treated patients who were assessed for antibodies to murine IgG, 10 showed a statistically significant upward trend, 2 displayed a sustained peak or transient spike and one patient had both. Four of these patients reported isolated events of urticaria, pruritus, rash, and slightly elevated eosinophil counts amongst repeated exposures to the study product. **Hypersensitivity** Allergic type reactions include anaphylaxis and have been manifested by dizziness, paresthesias, rash, flushing, face swelling, urticaria, and pruritus. **Paediatric population** Other than the development of inhibitors in previously untreated paediatric patients (PUPs), and catheter related complications, no age specific differences in ADRs were noted in the clinical studies. **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: Federal Agency for Medicines and Health Products – Vigilance Division, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, 8-1060 Bruxelles - Boite Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou - website: [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be); e-mail: [adversedreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedreactions@fagg-afmps.be) Luxembourg/Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois - Rue du Morvan - 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : [crpv@chu-nancy.fr](mailto:crpv@chu-nancy.fr) or Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg - Tél.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 - E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

MARKETING AUTHORISATION HOLDER Baxter AG Industriestrasse 67 - A 1221 Vienna - Austria

MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S) ADVATE 250 IU (with 2 ml solvent-Baxject III): EU/1/03/271/017 - ADVATE 500 IU (with 2 ml solvent-Baxject III): EU/1/03/271/018 - ADVATE 1000 IU (with 2 ml solvent-Baxject III): EU/1/03/271/019 - ADVATE 1500 IU (with 2 ml solvent-Baxject III): EU/1/03/271/020 - ADVATE 2000 IU (with 5 ml solvent-Baxject III) - ADVATE 3000 IU (with 5 ml solvent-Baxject III): EU/1/03/271/016

PRESCRIPTION STATUS Medicinal product subject to medical prescription.

DATE OF REVISION OF THE TEXT 11/2019

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

For information regarding special warnings and precautions for use, interactions, fertility, pregnancy and lactation, effects on ability to drive and use machines, overdose, pharmacological properties and pharmaceutical particulars, read the full version of the summary of product characteristics.



| Packaging      | Public Price |
|----------------|--------------|
| 250 IU BJIII   | € 103,09     |
| 500 IU BJIII   | € 396,92     |
| 1 000 IU BJIII | € 784,58     |
| 1 500 IU BJIII | € 1 172,25   |
| 2 000 IU BJIII | € 1 559,91   |
| 3 000 IU BJIII | € 2 335,23   |

| Packaging          | Public Price |
|--------------------|--------------|
| 250 IU 2ML BJIII   | € 257,45     |
| 500 IU 2ML BJIII   | € 499,57     |
| 1 000 IU 2ML BJIII | € 983,78     |
| 2 000 IU 5ML BJIII | € 1 829,64   |

  
**ADVATE**  
 Octocog alfa (Recombinant  
 Coagulation Factor VIII)



  
**ADYNOVI** ▼  
 Rurioctocog alfa pegol  
 (Recombinant Coagulation Factor VIII)



**16 YEARS** of haemophilia A protection  
 Together for a world without bleeds



Shire-Now part of Takeda

C-APROM-BE//0408 - DATE OF CREATION/REVIEW JANUARY 2020

# INNOVATIONS 2019

## EN HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

### ET CHIRURGIE DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Concernant respectivement 30% et 3% de la population belge, la stéatose hépatique et sa forme sévère, la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), constituent un véritable problème de santé publique. Il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique dans le domaine de la NASH. Néanmoins, l'acide obéticholique a montré des résultats encourageants dans une étude de phase 3 et représente dès lors une éventuelle future option thérapeutique. Dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le tofacitinib (Xeljanz®) est remboursé depuis septembre 2019 en cas d'échec d'un traitement de première ligne dans la rectocolite ulcéro-hémorragique. Il vient ainsi élargir l'arsenal thérapeutique de cette maladie et offre de nouvelles perspectives aux patients qui en sont atteints. Encore peu connu il y a une dizaine d'années, le virus de l'hépatite E bénéficie d'un regain d'intérêt depuis peu. En Europe et plus particulièrement en Belgique, le génotype 3 est responsable de la majorité des cas. Une infection par le virus de l'hépatite E doit être recherchée devant toute hépatite aiguë. L'atteinte peut être plus sévère dans deux sous-populations : les patients souffrant d'une hépatopathie chronique qui peut décompenser dans ce contexte et les patients immunodéprimés chez qui l'infection peut devenir chronique. L'année 2019 aura également été marquée par de grandes avancées dans le domaine de l'entéroscopie que ce soit grâce aux techniques permettant d'accéder au système biliopancréatique chez les patients présentant une altération de l'anatomie du tube digestif supérieur (bypass gastrique, ...) ou grâce à l'usage de l'entéroscopie spiralée motorisée. L'ensemble de ces techniques est utilisé aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Enfin, la dernière partie de cette revue sera consacrée à la transplantation hépatique et à l'étude clinique UCL-ALDAPT, dont l'objectif est d'évaluer la validité d'une procédure chirurgicale d'hépatectomie totale en 2 temps associée à une greffe auxiliaire par donation vivante.

Géraldine Dahlqvist<sup>1</sup>, Bénédicte Delire<sup>1,2</sup>, Olivier Dewit<sup>1</sup>,  
Laurent Coubeau<sup>3, 4</sup>, Yves Horsmans<sup>1,2</sup>, Nicolas Lanthier<sup>1,2</sup>, Tom Moreels<sup>1</sup>

**MOTS-CLÉS** ▶ Stéatohépatite non-alcoolique, acide obéticholique, tofacitinib, rectocolite ulcéro-hémorragique, hépatite E, entéroscopie, transplantation hépatique par donation vivante

#### 2019 innovations

#### In hepato-gastroenterology and hepatic transplantation surgery

Overall, 30% and 3% of the Belgian population suffer from fatty liver and its severe form, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), respectively. To date, there is no pharmacological treatment in the NASH field. Nevertheless, encouraging results have been described with obeticholic acid in a Phase 3 study. As a consequence, obeticholic acid is considered a promising therapeutic strategy. In the area of chronic inflammatory bowel disease, tofacitinib (Xeljanz®) is reimbursed since September 2019 in case of first-line treatment failure in ulcerative colitis patients, providing new perspectives to patients affected by this disease. Poorly known 10 years ago, the hepatitis E virus has recently gained interest. In Europe and more particularly in Belgium, genotype 3 is responsible for the majority of cases. Hepatitis E virus infection should be checked for in each acute hepatitis case. The disease can be more severe in two sub-populations, namely patients suffering from chronic liver disease that can decompensate in this context and immunocompromised patients in whom the infection can become chronic. Great advances in the field of enteroscopy were also confirmed in 2019, due to the techniques enabling the biliopancreatic system to be accessed in patients with an altered anatomy of the upper digestive tract (gastric bypass, etc.) or through the use of motorized spiral enteroscopy. All of these techniques are employed at the Cliniques universitaires Saint-Luc. Finally, the last part of this review will be devoted to liver transplantation and the UCL-ALDAPT clinical study, whose objective is to assess the validity of a 2-stage total hepatectomy surgical procedure associated with a left-liver transplantation, so as to minimize risks in adult-to-adult living donor liver transplantation.

#### KEY WORDS

Non-alcoholic steatohepatitis, obeticholic acid, tofacitinib, ulcerative colitis, hepatitis E virus infection, enteroscopy, living donor liver transplantation

#### SOMMAIRE

L'acide obéticholique comme traitement pharmacologique pour les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique fibrosante : des résultats intermédiaires prometteurs

Nicolas Lanthier, Yves Horsmans

Le tofacitinib (Xeljanz®) : nouveau traitement dans la rectocolite ulcéro-hémorragique

Olivier Dewit

L'hépatite E en 2019

Géraldine Dahlqvist

Endoscopie de l'intestin grêle en 2019

Tom Moreels

Mise en route du projet UCL-ALDAPT : étude clinique évaluant la validité d'une procédure chirurgicale d'hépatectomie totale en 2 temps associée à une greffe auxiliaire par donation vivante

Laurent Coubeau

#### AFFILIATIONS

1. Service d'Hépatogastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.
2. Laboratoire de Gastroentérologie et Hépatologie, Institut de recherche expérimentale et clinique, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.
3. Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.
4. Pôle de Chirurgie Expérimentale et Transplantation, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.

#### CORRESPONDANCE

Dr. Bénédicte Delire  
Cliniques universitaires Saint Luc, Service de Gastro-entérologie  
1200 Bruxelles (Belgique) - benedicte.delire@uclouvain.be

## L'acide obéticholique comme traitement pharmacologique pour les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique fibrosante : des résultats intermédiaires prometteurs

Nicolas Lanthier, Yves Horsmans

Le nombre de personnes présentant un excès de graisse dans le foie (appelé stéatose hépatique) est en augmentation et concerne 30 % de la population en Belgique. Cette stéatose est associée principalement à la présence d'une obésité, d'un syndrome métabolique et/ou d'un diabète de type 2 malgré l'absence d'une consommation importante de boissons alcoolisées (supérieure à 3 verres par jour chez l'homme ou 2 verres chez la femme). Environ 10% de ces patients, soit 3% de la population belge, peuvent développer une maladie plus sévère, capable de détruire lentement le foie, appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH ou *non-alcoholic steatohepatitis*). La NASH est caractérisée à l'analyse histologique du foie par la présence d'une stéatose, d'une inflammation lobulaire et de dégâts aux cellules qui constituent le parenchyme hépatique (les hépatocytes). Suite au phénomène de souffrance ou de destruction chronique du foie, une fibrose hépatique peut se développer et mener *in fine* à la cirrhose, avec les complications associées potentielles (altération du fonctionnement du foie, cancer hépatique notamment). Il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique pour les patients atteints de NASH. Cependant, de nombreuses études sont en cours, ciblant les patients avec NASH compliquée de fibrose intermédiaire ou avancée, dont les résultats sont mitigés, en raison de la physiopathologie complexe et multi-factorielle (1, 2).

Un composé, l'acide obéticholique, a cependant montré une efficacité dans une étude de phase 2 (3) et mené à une étude de phase 3 dont les résultats intermédiaires viennent d'être analysés (4). L'acide obéticholique est un agoniste semi-synthétique du récepteur farnésioïde X (FXR) situé au niveau de l'intestin et du foie, activé physiologiquement par les acides biliaires produits par le foie (acides biliaires primaires) et jouant un rôle dans la régulation de ces acides biliaires et du métabolisme glucidique et lipidique. Les résultats récents confirment que cette molécule diminue significativement la fibrose hépatique chez les patients traités (23% de patients avec régression de la fibrose dans le bras traité *versus* 12% dans le bras placebo). Une régression significative du taux sérique de transaminases et gamma-glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT) ainsi que de l'inflammation et de la souffrance hépatique à la biopsie du foie est également notée avec le traitement. Des effets secondaires sont malheureusement présents, comme un prurit et une augmentation du LDL-cholestérol.

Ceux-ci sont des obstacles potentiels à un traitement au long cours d'une maladie chronique (associée déjà de base à un risque cardio-vasculaire accru), bien qu'ils puissent être contrôlés par l'administration concomitante de colestyramine et/ou de statine. Le suivi des patients dans l'étude se poursuit et permettra d'analyser notamment d'autres bénéfices cliniques éventuels à long terme (mortalité globale, survenue de cirrhose, cancer du foie, événements cardio-vasculaires, ...).

En conclusion, ces résultats positifs intermédiaires positionnent l'acide obéticholique comme une éventuelle option thérapeutique dans le futur chez les patients présentant une stéatohépatite non-alcoolique fibrosante. Néanmoins, l'avenir repose également sur le développement de nouvelles molécules actuellement en phase 2 ou 3 qui seront utilisées seules ou en combinaison. De nombreuses molécules de ce type sont en développement aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

### RÉFÉRENCES

1. Francque S, Lanthier N, Verbeke L, Reynaert H, van Steenkiste C, Vonghia L, *et al.* The Belgian Association for Study of the Liver guidance document on the management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2018;81:55-81.
2. Lanthier N. La NASH en 2018. *Louvain Med.* 2018;137:308-313.
3. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:956-965.
4. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:2184-2196.

Les inhibiteurs des Janus Kinases (JAK) sont de petites molécules, qui par rapport aux traitements biologiques, ont l'avantage d'une administration orale, une action rapide et une courte demi-vie. Un autre avantage est l'absence d'immunogénicité qui dès lors permet d'éviter la perte d'efficacité au cours du temps liée à ce mécanisme. Les JAK forment un groupe de 4 récepteurs transmembranaires (Jak 1, 2, 3 et TYK2) qui vont (via la transduction du signal et l'activation de la transcription de protéines) moduler la régulation des gènes qui codent pour différentes protéines pro-inflammatoires. Le tofacitinib (tofa) cible l'ensemble des JAK avec une activité inhibitrice plus élevée pour JAK 1 et 3.

Le tofacitinib est remboursé en Belgique dans la rectocolite (RC) depuis septembre 2019, en cas d'échec des aminosalicylés et des corticoïdes et/ou des thiopurines utilisés pendant au moins 3 mois ET d'échec d'un biologique (ou intolérance ou contre-indication). Il ne s'agit donc pas d'un traitement de biothérapie de première ligne. Il est également utilisé en traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite psoriasique. Son efficacité dans la RC a été démontrée dans des études cliniques randomisées contre placebo (au total 2 754 patients) tant dans l'induction que dans le maintien de la réponse (OCTAVE 1,2, SUSTAIN). Ces résultats sont observés chez les patients indépendamment de l'exposition antérieure à un traitement par anti-TNFalpha.

Le tofa s'administre *per os*, sous forme de comprimés. La posologie, indépendante du poids, est de 10mg 2x par jour pendant 8 semaines (voire 16 semaines). Après cette induction, le traitement de fond est ramené à 5 mg 2x par jour. Une forme à libération prolongée (une prise par jour de 11 mg ou 22 mg) arrivera bientôt pour les mêmes indications. Le tofa peut être associé à un traitement par corticoïdes ou par aminosalicylés, mais son association avec un immunosuppresseur ou un biologique n'est actuellement pas recommandée. Son mode d'action est rapide puisqu'une amélioration des symptômes peut déjà être observée chez certains patients après 3 jours de traitement.

Les contre-indications à son utilisation sont une hypersensibilité à la substance active, une tuberculose active, des infections graves comme une septicémie ou une infection opportuniste, une insuffisance hépatique sévère, un cancer au cours des 5 dernières années (principe de précaution devant la crainte qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence).

Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, BCG, varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du

traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, de l'hépatite B ou du pneumocoque peuvent être réalisés.

Avant sa mise en route, on réalise le même bilan que pour les biothérapies : test de dépistage d'une tuberculose latente (radiographie de thorax et quantiféron ou intradermo-réaction à la tuberculine) et sérologies virales. Une attention particulière est apportée au virus Herpes Zoster. En effet sous tofa on observe une augmentation de l'incidence du zona, surtout aux doses élevées. Une vaccination est proposée en cas de sérologie négative. Plus généralement, le tofa augmente le risque d'infection bactérienne, mycobactérienne, virale, fongique et opportuniste, sans qu'il soit évident de distinguer le risque propre au tofa à celui des corticoïdes associés. Ces infections peuvent s'avérer graves suite à la baisse immunitaire et une surveillance rapprochée par le généraliste et/ou le gastroentérologue est donc nécessaire en cas de fièvre.

De même un suivi biologique régulier est préconisé comprenant un hémogramme, les tests hépatiques et un lipidogramme tous les mois pendant les 2 premiers mois puis tous les 3 mois. En effet, le tofa (comme les thiopurines) peut affecter les différentes lignées sanguines. Il peut également augmenter les tests hépatiques ainsi que le cholestérol sanguin. Une interaction médicamenteuse existe avec des inhibiteurs du cytochrome P450 (3A4 et 2C19) et justifie une adaptation des doses de tofa.

Plus récemment, une augmentation des accidents thromboemboliques (phlébite, embolie pulmonaire) a été enregistrée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés d'au moins 50 ans, présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire et traités par tofa à la dose de 10mg 2x/j. Ce risque n'était pas observé aux doses inférieures. Il est actuellement recommandé de ne pas prescrire de tofa à la dose de 10 mg chez ces patients. Ces effets n'ont pour le moment pas été décrits chez les patients traités par tofa pour une RC, mais la prudence reste de mise. L'effet du tofa sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes et lymphomes n'est pas connu. Par mesure de précaution, l'utilisation de tofa pendant la grossesse et l'allaitement est contre-indiquée.

Son arrivée dans l'arsenal thérapeutique de la RC offre de nouvelles perspectives aux patients et permet, dans certains cas de modifier l'histoire naturelle de la maladie en évitant le recours à la colectomie.



## RÉFÉRENCES

1. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens, *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36.
2. Colombel JF. Herpes Zoster in Patients Receiving JAK Inhibitors For Ulcerative Colitis: Mechanism, Epidemiology, Management, and Prevention. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(10):2173-82.
3. Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, *et al.* Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019.
4. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, *et al.* A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2019; 58(10):1755-66.
5. Verden A, Dimbil M, Kyle R, Overstreet B, Hoffman KB. Analysis of Spontaneous Postmarket Case Reports Submitted to the FDA Regarding Thromboembolic Adverse Events and JAK Inhibitors. *Drug safety.* 2018;41(4):357-61.

## L'hépatite E en 2019

Géraldine Dahlqvist

### LE VIRUS

Découvert en 1983, un regain d'intérêt est observé depuis une dizaine d'année pour ce virus de la famille des Hepeviridae. Le genre des Orthohepevirus comprend 4 espèces. L'espèce A est potentiellement infectante pour l'homme et comprend 8 génotypes. Les génotypes 1 et 2 qui n'infectent que l'homme et les génotypes 3 et 4 qui sont des zoonoses, sont les plus fréquemment rencontrés (1).

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Le virus de l'hépatite E est responsable de 3x10<sup>6</sup> cas d'hépatite aiguë symptomatique dans le monde chaque année avec 70,000 décès par an.

Les génotypes 1 et 2, de transmission féco-orale, se rencontrent essentiellement dans les pays d'Afrique et d'Asie. Le génotype 3 responsable de zoonoses est ubiquitaire et est responsable de la grande majorité des cas européens.

En Belgique on observe une majorité d'infection par le génotype 3 chez les hommes. 64% des infections sont diagnostiquées chez des adultes de 40 à 64 ans. On observe une augmentation des cas diagnostiqués, essentiellement secondaire à une augmentation des recherches d'infection par l'hépatite E (2).

### LES FORMES CLINIQUES

L'hépatite E peut se manifester de différentes façons en fonction du génotype et de la population atteinte.

Les génotypes 1 et 2 sont essentiellement responsables d'hépatite aiguë avec des formes sévères chez les femmes enceintes, responsable d'une mortalité élevée de l'ordre de 25%. Il existe une possibilité de transmission verticale, souvent d'évolution péjorative chez le nouveau-né infecté. Il n'y a pas de traitement spécifique, les mesures globales sont identiques aux autres formes d'hépatite.

Les génotypes 3 et 4 donnent des hépatites aiguës symptomatiques dans moins de 5% des cas. On la rencontre plus fréquemment chez des hommes, d'âge médian de 63 ans. La transmission se fait via de la viande de porc, de gibier, du lait, des fruits de mer et les transfusions sanguines de donneurs de sang infectés.

Des cas de décompensation aiguë de maladie hépatique chronique sont décrits. La sévérité est identique aux autres causes de décompensation de cirrhose. Un traitement par ribavirine peut être donné et s'est montré efficace dans certains cas décrits dans la littérature.

Les génotypes 3 et 4 sont enfin responsables d'une forme chronique de la maladie chez des patients immunodéprimés (HIV, maladie hématologique, greffe d'organe solide, traitements immunosuppresseurs). Les facteurs de risque sont un taux de lymphocytes bas et les traitements par inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus.) Le mode de transmission est le même que pour la forme aiguë. La forme chronique est l'absence de clairance du virus après 3 à 6 mois. Cette infection chronique peut être responsable d'une atteinte hépatique chronique fibrosante avec des évolutions décrites vers la cirrhose, ayant même nécessité des transplantations. Une régression de fibrose est possible après un traitement efficace.

Le traitement de 12 semaines par de la ribavirine est le traitement de premier choix. En cas d'inefficacité ou de rechute, une 2e période de trois mois est préconisée. En cas de résistance ou de rechute, ou de non-réponse, un traitement par interféron pegylé alpha est une dernière possibilité en dehors des cas survenant chez des patients transplantés d'organes solides (sauf après transplantation hépatique)(3).

Le virus de l'hépatite E est également responsable de formes cliniques extra-hépatiques, principalement neurologique mais également rénale, pancréatique, hématologique.

Les atteintes neurologiques sont des névralgies amyotrophiantes, des syndromes de Guillain-Barré, des méningoencéphalites... Le mécanisme n'est pas encore clairement élucidé. Il pourrait s'agir d'une propriété neurotrope de certaines souches virales mais également d'une réaction immunologique médiée par du mimétisme moléculaire. Le traitement par ribavirine n'est pas clairement préconisé dans la littérature sauf pour les atteintes rénales de type glomérulonéphrite en cas d'infection virale chronique par le virus de l'hépatite E.

## PRÉVENTION

La principale prévention des infections est l'hygiène pour les génotypes 1 et 2 et une cuisson adéquate de la viande à cœur à 70° pour les génotypes 3 et 4, principalement pour la viande de porc, le gibier. Ces précautions se basent sur la disparition *in vitro* de l'activité infectieuse du virus dans des conditions de cultures à 70° pendant au moins 2 minutes ou 80° pendant 1 minutes.

Enfin, il existe un vaccin, développé en Chine depuis 2011 pour les génotypes 1, qui aurait également une protection pour le génotype 4. Des études plus larges de toxicité et d'efficacité au long cours sont nécessaires (4).

## RÉFÉRENCES

1. Lhomme, S, *et al.* Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med.* 2020; 9(2): p. E331.
2. Suin, V, *et al.* Epidemiology and genotype 3 subtype dynamics of hepatitis E virus in Belgium, 2010 to 2017. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 2019. 24(10): p. 1800141.
3. Kamar, N, *et al.* Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2019 Dec 3; pii: ciz953.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018 Jun;68(6):1256-1271.

## Endoscopie de l'intestin grêle en 2019

Tom Moreels

L'accès endoscopique à l'intestin grêle (l'entéroscopie) reste toujours un défi malgré les nouveautés dans le domaine endoscopique. Néanmoins, le développement de nouveaux entéroscopes et leur perfectionnement continu permettent maintenant d'atteindre les structures digestives qui se trouvent en dehors du spectre de l'endoscopie conventionnelle.

On reconnaît globalement trois évolutions importantes depuis 2019 dans le domaine de l'entéroscopie. **L'entéroscopie simple ou double ballon à l'aide d'un**

**overtube est maintenant devenue le 'gold standard' pour atteindre le système biliopancréatique chez les patients qui ont bénéficié d'une chirurgie altérant l'anatomie du tube digestif haut et de l'intestin grêle**, comme le bypass gastrique ou la greffe hépatique sur une anse montée (1). Toutes les interventions endoscopiques conventionnelles au niveau des voies biliaires et du pancréas sont maintenant rendues possibles grâce à l'usage de ces nouveaux entéroscopes, évitant ainsi une éventuelle intervention chirurgicale.

Deuxièmement, un **abord transmural par échoendoscopie** est également possible afin de drainer le système biliopancréatique par la **technique EDGI** (*EUS-directed transgastric intervention*) (1). Cette technique est actuellement en pleine évolution, aussi dans le service d'Hépatogastroentérologie des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Finalement, l'étude multicentrique Européenne SAMISEN, à laquelle notre service participe également, envisage la mise en route dans la pratique quotidienne de **l'entéroscope spiralé motorisé**. Cet entéroscope est muni d'un overtube spiralé motorisé qui permet une progression dans l'intestin grêle avec une vitesse continue et une meilleure efficacité permettant de réaliser une entéroscope complète (2). Il est attendu que ce nouvel entéroscope changera la pratique endoscopique.

## RÉFÉRENCES

1. Moreels TG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Roux-en-Y gastric bypass patients. *Minerva Chir.* 2019;74:326-333.
2. Moreels TG. Update in enteroscopy: New devices and new indications. *Dig Endosc.* 2018;30:174-181.

## Mise en route du projet UCL-ALDAPT : étude clinique évaluant la validité d'une procédure chirurgicale d'hépatectomie totale en 2 temps associée à une greffe auxiliaire par donation vivante

Laurent Coubeau

La transplantation hépatique cadavérique est limitée par le pool d'organe disponible et le nombre de patients en liste d'attente a presque doublé sur les 10 dernières années. Le fossé se creuse entre l'offre et la nécessité vitale d'organe rendant compte d'une mortalité en liste d'attente de 20% à 30% (1). Ces chiffres de mortalité ne prennent pas en considération les patients *Drop-Out* quittant la liste d'attente en raison d'un échappement dans la prise en charge oncologique. Ces patients ne mourront pas en liste mais seront orientés vers une prise en charge médicale avec peu d'espoir de rémission.

Une option pour pallier cette problématique est de recourir à l'utilisation de la donation vivante : un donneur sain va dans une procédure d'hépatectomie pouvoir faire bénéficier un receveur d'une partie de son foie. La greffe par donation vivante est initialement envisagée chez l'enfant pour des raisons évidentes de volumétrie : le volume nécessaire au receveur pédiatrique est plus faible que pour un adulte. La révolution de l'*Adult to Paediatric Living Donor Liver Transplantation* (A2P LDLT) a rapidement opéré en Europe après les premiers cas de 1989 au Japon (2). Notre centre a quant à lui réalisé en Juillet 1993 la troisième procédure non asiatique sous l'égide du Pr Otte et l'équipe du Pr Reding réalise actuellement cette chirurgie

complexe de façon hebdomadaire. Les patients adultes présentant une hépatopathie terminale avec indication de greffe sont néanmoins plus fréquents que les enfants. L'A2A LDLT (Adult to Adult) a donc rapidement démarré après les prémices pédiatriques et la première greffe vers un adulte est réalisée par le Pr Makuuchi en 1994 (3).

Outre l'avantage indéniable de permettre à des patients d'avoir accès à la greffe, la LDLT est programmable dans le temps et ne nécessite pas d'attente prolongée en liste. On sait la place de l'électif dans le schéma séquentiel oncologique néoadjuvant et adjuvant. La greffe peut donc prendre place de façon optimale dans une fenêtre de tir oncologique : après stabilisation de la maladie et avec un moindre risque de *Drop-out* lié à l'attente en liste.

La greffe hépatique par donneur vivant est régie par les mêmes principes de la chirurgie hépatique : la nécessité d'un volume résiduel suffisant chez le donneur et d'un volume implanté suffisant pour le receveur. Les marges de sécurité sont cependant plus élevées qu'en chirurgie hépatique classique avec un impératif volumétrique résiduel chez le donneur de 40% du foie initial et un ratio poids du greffon/poids receveur supérieur à 1%. La segmentation gauche-droite du parenchyme hépatique nous confronte cependant à une répartition volumétrique

Gauche/Droite 1/3-2/3 voire 1/4-3/4. Le volume du foie gauche est alors trop faible pour assurer l'hépatostat du receveur et un prélèvement hépatique droit compromettrait dangereusement la fonction résiduelle du donneur. C'est cette problématique qui malgré l'extraordinaire essor initial de l'A2A LDLT a contraint beaucoup de centres européens à limiter leur activité (4), et pousse les centres d'excellence asiatiques à mettre en place des techniques innovantes mais plus risquées : utilisation de 2 donneurs (5). Ces extrapolations chirurgicales probablement inaccessibles à nos centres rend compte de l'importance du problème : « Nous sommes prêt à opérer d'une hépatectomie majeure deux donneurs pour un seul receveur ... ».

Une équipe norvégienne a combiné la transplantation hépatique partielle à une hépatectomie de l'entière du foie en 2 temps (6). Cette technique dite RAPID (*Resection And Partial Liver Transplantation with Delayed total hepatectomy*) est initialement décrite après récupération d'un lobe gauche d'origine cadavérique prélevé par *splitting*. Un premier temps opératoire consiste à réaliser une hépatectomie gauche (segments II,III et IV) associée à une implantation orthotopique du lobe gauche du donneur (segment II,III). Le foie droit natif est alors déportalisé par ligature du pédicule portal droit. La réorientation du flux portal complet vers le greffon en stimule la régénération. La majoration volumétrique rapide du greffon autorise une hépatectomie droite de complétion endéans les 15 jours. Les résultats du cas *princeps* sont satisfaisants et ouvrent

la porte à l'extension du procédé à l'utilisation de greffon prélevé par donation vivante (Living Donor RAPID (7)). Il est à noter que l'ensemble des procédures réalisées (10 cas reportés au monde à ce jour) est lié à la pathologie colorectale. Les patients présentaient tous des métastases non résécables de cancer colorectal (uCRMets).

Nous avons publié en novembre 2019 notre expérience préliminaire de RAPID soulignant la révolution potentielle de cette technique chirurgicale sur l'A2A LDLT (8). Nous avons également apporté quelques modifications techniques d'affinement : résection d'emblée de la convergence portale, réalisation d'une procédure full-left systématique chez le donneur, flexibilité dans la transsection du parenchyme malade et hépatectomie de complétion par laparoscopie.

Les Cliniques universitaires Saint-Luc ouvrent donc dans ce contexte un projet clinique ALDAPT : « Associating Living Donor Left APOLT\* and Right Portal vein ligation for Total Staged Hepatectomy » : Etude Clinique ouverte prospective monocentrique de phase II évaluant la validité d'une procédure chirurgicale d'hépatectomie totale en 2 temps associée à une greffe auxiliaire par donation vivante. L'objectif du projet ALDAPT est d'évaluer les résultats précoces péri-opératoires d'une nouvelle technique

\*Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation

Figure 1. Principe schématisé de l'hépatectomie totale en 2 temps associée à une greffe auxiliaire.

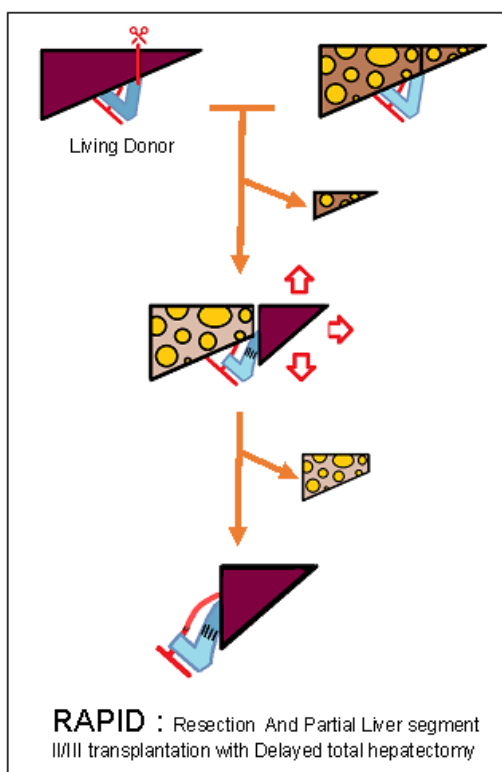
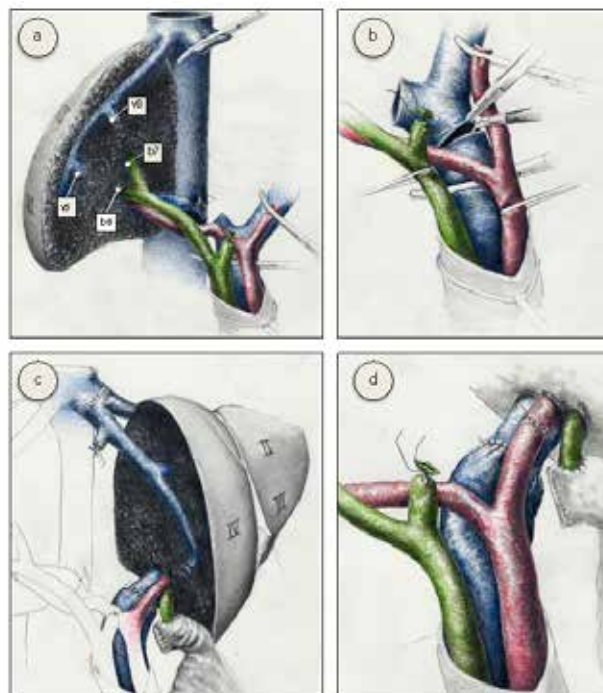


Figure 2. Illustration de la technique chirurgicale ALDAPT.



a. Foie droit résiduel malade laissé en place. b. Résection de la convergence portale. c. Greffon gauche après implantation orthotopique. d. Représentation des 3 anastomoses pédiculaires : artérielle, portale et anse digestive en Y montée



chirurgicale de greffe auxiliaire associée à une hépatectomie complète décomposée en 2 temps chirurgicaux. La survie globale à un an est donc l'objectif principal. La morbi-mortalité oncologique liée à la récurrence de la maladie primitive impactera cette survie mais sera considérée comme indépendante de l'expérimentation.

Le projet scientifique devra parallèlement décrire les principes qui sous-tendent ce nouveau modèle de régénération hépatique *in situ*. Différents éléments collectés durant la recherche nous aideront à répondre à cette question. Notre hypothèse est également la possibilité d'étendre ce procédé à d'autres pathologies que les uCR-METs. La nécessité d'une parenchymotomie du foie natif implique cependant l'absence d'hépatopathie sous-jacente contre-indiquant ce geste initial. Le projet ALDAPT étend par conséquent la technique RAPID aux patients avec métastases non résécables de tumeur neuroendocrine (NET-METs) ainsi qu'au cancer hépatocellulaire (HCC) développé sur cirrhose bien compensée sans hypertension portale. L'étude sera ouverte à 20 patients toute indication confondue et rigoureusement sélectionnés par un comité de validation oncologique.

Le projet ALDAPT ouvre la possibilité de résoudre la problématique de la greffe donneur-vivant d'un adulte vers un autre adulte avec parallèlement un objectif de moindre risque pour le donneur et le receveur.

Les avantages projetés du projet ALDAPT sont par conséquent :

- la minimisation du risque opératoire pris chez le donneur : procédure standardisée avec sacrifice parenchymateux plus faible ;
- l'absence d'exposition du donneur aux complications tardives de la régénération du foie gauche après donation droite (satiété précoce, hernie incisionnelle sur laparotomie en J) ;
- la minimisation du risque opératoire chez le receveur : la présence du foie droit natif résiduel assurerait une fonction résiduelle en cas de perte du greffon ;
- cette fonction résiduelle nous permettrait de ne pas impliquer la liste d'attente EuroTransplant en cas d'échec du greffon (considération éthique) ;
- l'accès majoré à la greffe hépatique chez des patients avec un candidat donneur ne permettant ni un greffon gauche par défaut de volume, ni un greffon droit par excès de prélèvement.

Un prélèvement par donneur vivant d'un volume identique à celui nécessaire pour un enfant permettrait donc de remplacer un foie complet d'adulte. Cette technique nous permettrait d'encore minimiser l'impact et le risque pour le donneur. Parallèlement, la persistance d'un foie résiduel natif offre la sécurité fonctionnelle en cas de défaillance du greffon auxiliaire. La sélection des receveurs reste également la clé de voûte du projet avec des impératifs précis de maladie uniquement hépatique et stable sous traitement...

## RÉFÉRENCES

1. Kim WR, Lake JR, Smith JM, *et al.* OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. Am J Transplant. 2015;15 Suppl 2:1-28.
2. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med. 1990;322(21):1505-1507.
3. Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, *et al.* Living related-donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. Ann Intern Med. 1995;122(4):275-276.
4. Nadalin S, Capobianco I, Panaro F, *et al.* Living donor liver transplantation in Europe. Hepatobiliary Surg Nutr. 2016;5(2):159-175.
5. Lee S, Hwang S, Park K, *et al.* An adult-to-adult living donor liver transplant using dual left lobe grafts. Surgery. 2001;129(5):647-650.
6. Line PD, Hagness M, Berstad AE, Foss A, Dueland S. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. Ann Surg. 2015;262(1):e5-9.
7. Rauchfuss F, Nadalin S, Konigsrainer A, Settmacher U. Living donor liver transplantation with two-stage hepatectomy for patients with isolated, irresectable colorectal liver-the LIVER-T(W)O-HEAL study. World J Surg Oncol. 2019;17(1):11.
8. Coubeau L, Iesari S, Ciccarelli O, Bonaccorsi-Riani E, Dahlqvist G, Reding R. Two-stage recipient hepatectomy and left-liver transplantation to minimize risks in adult-to-adult living donor liver transplantation: new concepts. Liver Transpl. 2019.
9. Lerut J, Iesari S, Vandeplas G, *et al.* Secondary non-resectable liver tumors: A single-center living-donor and deceased-donor liver transplantation case series. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2019;18(5):412-422.

# INNOVATIONS 2019 EN NÉPHROLOGIE

L'année 2019 a enregistré plusieurs avancées importantes dans la prise en charge des maladies rénales. Dans cette édition nous avons choisi d'en évoquer deux. Le premier sujet concerne la possibilité pour une femme de mener à bien une grossesse alors qu'elle est traitée par hémodialyse. Le deuxième sujet concerne les nouveaux chélateurs du potassium et leur apport thérapeutique chez l'insuffisant rénal chronique.

La grossesse est un événement rare chez les patientes en dialyse chronique, avec un risque accru de morbidité fœtale et maternelle. Une intensification du schéma de dialyse améliore significativement l'épuration des toxines urémiques et optimise le contrôle volémique. Des données récentes et notre expérience montrent qu'une grossesse est envisageable chez une patiente hémodialysée moyennant une intensification du schéma de dialyse, en particulier par hémodialyse à domicile, et un suivi obstétrical intensif ciblé.

L'hyperkaliémie est fréquente chez l'insuffisant rénal chronique, en particulier en cas de blocage de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), et peut être mortelle. L'efficacité limitée et la tolérance médiocre des résines échangeuses de potassium imposent souvent l'arrêt des bloqueurs de l'axe RAAS. Fort heureusement, l'arsenal thérapeutique s'enrichit de deux nouveaux chélateurs du potassium. L'un, le patiromère, est remboursé depuis peu dans le traitement de l'hyperkaliémie chronique, l'autre le cyclosilicate sodique de zirconium (SZC), est enregistré dans cette indication même si pas encore remboursé en Belgique. Nous revoyons l'efficacité et la tolérance de ces 2 molécules et discutons leur rôle en vue du maintien du blocage de l'axe SRAA, en particulier chez les patients insuffisants rénaux chroniques protéinuriques et /ou insuffisants cardiaques.

*Eric Goffin<sup>1</sup>, Sophie Coche<sup>1</sup>, Laura Labriola<sup>1</sup>, Corine Hubinont<sup>2</sup>, Valentine Gillion<sup>1</sup>,  
Nathalie Demoulin<sup>1</sup>, Anne-Catherine Pouleur<sup>3</sup>, Michel Jadoul<sup>1</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Grossesse, hémodialyse à domicile, hyperkaliémie, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque, patiromère, cyclosilicate de zirconium

## 2019 INNOVATIONS IN NEPHROLOGY

In 2019, we welcomed several major advances made in the management of kidney disease. We have decided to highlight herein two major developments. Firstly, pregnancy can now be considered in a patient upon chronic dialysis. Secondly, two new potassium binders are on the horizon, which is great news for patients with chronic kidney disease requiring renin angiotensin system (RAS) blockade.

Pregnancy, which is in fact rare in women with end-stage kidney failure, is associated with increased feto-maternal morbidity. Recent data, along with our own experience, highlight that pregnancy can now be considered in women on maintenance hemodialysis, who are ready to perform intensive home hemodialysis, along with a strict and regular obstetrical follow-up.

Hyperkalemia is common in chronic kidney disease patients, especially in those under RAS blockade, and can be life-threatening. Since the old K-binders have limited efficacy and are poorly tolerated, RAS blockade is frequently discontinued in such patients. Nevertheless, two new K-binders are on the horizon. The first one, patiromer, has been reimbursed since 2019 for the treatment of chronic hyperkalemia. The other one, sodium cyclosilicate of zirconium (SZC), has been approved for use in Europe, though this drug is not yet reimbursed in Belgium. We briefly review these molecules' efficacy and safety and discuss their role in maintaining RAS blockade, especially in CKD patients with proteinuria or heart failure.

### KEY WORDS

Pregnancy, home-hemodialysis, hyperkalemia, chronic kidney disease, heart failure, patiromer, cyclozirconium silicate

## SOMMAIRE

**Mener à bien une grossesse grâce à l'hémodialyse intensive à domicile : un nouvel espoir pour les femmes en insuffisance rénale sévère**

*Eric Goffin, Sophie Coche, Laura Labriola, Corine Hubinont*

**Les nouveaux chélateurs du potassium**

*Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Anne-Catherine Pouleur,  
Laura Labriola, Michel Jadoul*

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires St Luc, B-1200 Bruxelles

1. Service de Néphrologie
2. Service Obstétrique
3. Service Cardiologie adulte

## CORRESPONDANCE

Pr Eric Goffin  
Cliniques universitaires St Luc  
Service de Néphrologie  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles  
Tel : 02 764 1855 - Fax : 02 764 2836

## Mener à bien une grossesse grâce à l'hémodialyse intensive à domicile : un nouvel espoir pour les femmes en insuffisance rénale sévère

Eric Goffin, Sophie Coche, Laura Labriola, Corine Hubinont

L'insuffisance rénale chronique (au-delà du stade III), surtout lorsqu'un traitement par dialyse est nécessaire, est un obstacle majeur pour une femme en âge de procréer qui désire une grossesse. D'une part, une diminution de la fertilité est observée en cas d'insuffisance rénale en raison de l'association d'une dysfonction sexuelle et d'anomalies hormonales (concentration élevée de FSH et LH, taux d'œstrogène et de progestérone abaissés, hyperprolactinémie et suppression de la sécrétion hypothalamique de GnRH - Gonadotrophin Releasing Hormone). Ces anomalies hormonales induisent des aménorrhées, des cycles anovulatoires et des anomalies morphologiques endométriales entraînant des fausses-couches (1-3). D'autre part, au-delà de ces troubles de la fertilité, il existe un risque majoré de morbidité maternelle et fœtale en cas de grossesse chez une femme dialysée : pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, polyhydramnios lié à une diurèse fœtale excessive et souvent responsable d'une grande prématurité (4-6). Compte tenu de ces difficultés, le projet de grossesse doit donc être envisagé après une transplantation rénale réussie. Cependant, certaines patientes dialysées présentent un âge déjà « limite » pour envisager une grossesse et/ou appartiennent à une population pour laquelle le temps d'attente pour une greffe est habituellement long (groupes sanguins rares, hyperimmunisation anti-HLA...). Dans ce cas, la patiente peut souhaiter être enceinte en dialyse. Sans oublier que certaines grossesses non planifiées peuvent également survenir !

Des progrès technologiques continus ont permis d'améliorer la qualité d'épuration sanguine par l'hémodialyse. Concomitamment, une augmentation de l'incidence des grossesses chez des patientes hémodialysées a été observée. Selon le registre ANZDATA, cette incidence est passée de 0.54 (1976-1985) et 0.67/1000 années-patientes (1986- 1995) respectivement, à 3.3 grossesses/1000 années-patientes (1996-2008) (7). Une publication américaine plus récente a rapporté une incidence de 17.8 grossesses/1000 années-patientes (8). Il a été également démontré que cette augmentation de l'incidence des grossesses réussies et l'amélioration des pronostics fœtaux et maternels allait de pair avec une intensification du traitement par hémodialyse (allongement de la durée et du nombre hebdomadaire de sessions) (6, 9-11). Nous avons d'ailleurs observé il y a deux ans la survenue d'une grossesse non compliquée chez une patiente en hémodialyse en centre qui avait bénéficié de 4 séances hebdomadaires (en début de grossesse), puis 5 séances (en fin de grossesse).

Des auteurs canadiens ont comparé les devenir de 22 grossesses enregistrées dans le registre d'hémodialyse intensive de Toronto à ceux de 70 grossesses « contrôle » chez des patientes avec hémodialyse conventionnelle,

rapportées dans le registre américain ARPDP (*American Registry for Pregnancy in Dialysis Patients*). La prescription de dialyse intensive comportait 6 à 7 sessions hebdomadaires de 6 à 8 h (alors que le schéma d'hémodialyse conventionnelle était de 3 sessions hebdomadaires de 4 heures). Les séances de dialyse longue étaient réalisées en nocturne, à l'hôpital. Le succès des grossesses « canadiennes » était largement supérieur à celui des grossesses « américaines » : taux de survie fœtale à 86.4% au Canada vs 61.4% aux USA ( $p=0.03$ ), durée moyenne de grossesse de 36 (range 32-37) semaines au Canada vs. 27 (range 21-35) semaines aux USA ( $p=0.002$ ), et taux de complications réduit dans la cohorte canadienne. De plus, une corrélation positive significative a pu être démontrée entre le nombre d'heures d'hémodialyse hebdomadaire et la survie fœtale, le poids du bébé à la naissance et l'âge gestationnel (6). Le succès de ce programme d'hémodialyse intensive est expliqué par une « quasi-normalisation » du taux circulant des toxines urémiques (urée pré-dialyse < 80 mg/dL), une minimisation de la rétention hydrosodée interdialytique avec une meilleure hémodynamique maternelle, une prescription adaptée d'érythropoïétine, fer et polyvitamines, ainsi que par un suivi clinique particulièrement attentif en unités de dialyse et d'obstétrique (augmentation de la fréquence des consultations, des échographies fœtales pour dépister les retards de croissance, et des monitorings fœtaux pour dépister la survenue d'une hypoxie) (11-12).

La contrainte pour une femme enceinte de venir à l'hôpital pour effectuer les séances de dialyse nocturne 6 à 7 x/semaine a motivé certaines équipes à proposer l'hémodialyse au domicile dès que la grossesse est confirmée. Les premiers succès de ces grossesses chez des femmes en hémodialyse au domicile viennent d'être rapportés (13-14).

Une de nos patientes hémodialysées à domicile vient également d'accoucher d'une petite fille par voie basse, à 37 semaines de gestation, sans complication, hormis une hypertension artérielle modérée. Le poids de naissance du bébé était de 3.2 kg. Au-delà de 3 mois de grossesse, cette patiente effectuait 6 séances nocturnes hebdomadaires d'hémodialyse pour un total de 50 heures (5 x 8 heures et 1 x 10 h) (15) !

Avec l'amélioration des capacités d'épuration sanguine par l'hémodialyse, une grossesse est maintenant envisageable chez une patiente urémique, en dialyse, en âge de procréer, moyennant une intensification du schéma de dialyse. Pour réduire les contraintes (déplacements à l'hôpital, longues séances d'hémodialyse, ...) imposées à la patiente, une prise en charge par hémodialyse au domicile peut être proposée. Une collaboration continue entre les services de néphrologie et d'obstétrique est indispensable pour permettre le succès d'un tel projet.

Remerciements : aux équipes infirmières de Dialyse Extra-Hospitalière et du service d'Obstétrique pour l'excellence du suivi de cette patiente

## RÉFÉRENCES

1. Strippoli GF, Vecchio M, Palmer S, De Beradis G, Craig G, Lucisano G *et al.* Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 ; 7 : 974-981.
2. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997 ; 29 : 685-690.
3. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzevska K, Radowicki S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J *et al.* Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic hemodialysis : a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 ; 19 : 2074-2077.
4. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008 ; 336 : 211-5.
5. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, Vasario E, Attini R, Deagostini MC *et al.* Pregnancy in dialysis patients : is the evidence strong enough to lead us to change our counselling policy ? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 ; 5 : 62-71.
6. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M *et al.* Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes : a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014 ; 25 : 1103-1109.
7. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialyzed women using data from the ANZDATA registry. *Nephrology.* 2013 ; 18 : 276-284.
8. Shah S, Christianson AL, Meganathan K, Leonard AC, Schauer DP, Thaker CV. Racial differences and factors associated with pregnancy in ESKD patients on dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2019 ; 30 : 2437-2448.
9. Bagon JA, Vernaee H, De Muylder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998 ; 31 : 756-65.
10. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998 ; 31 : 766-773.
11. Mercadal L, Nizard J. Prepregnancy counselling and management of pregnancy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; Apr 19 pii: gfz056. doi: 10.1093/ndt/gfz056.
12. Cornelis T, Spaanderman M, Beerenhout C, Perschel FH, Verlohren S, Schalkwijk CG *et al.* Antiangiogenic factors and maternal hemodynamics during intensive hemodialysis in pregnancy. *Hemodial Int.* 2013 ; 17 : 639-643.
13. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN *et al.* Pregnancy in dialysis patients in the new millennium : a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 ; 31 : 1915-1934.
14. Leduc V, Fichoux M, Bechade C, Dreyfus M, Lobbedez T, Henri P. Pregnancy on short-daily home hemodialysis using low dialysate flow rate : a new hope for the end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2018 ; 22 : 161-167 .
15. La Libre Belgique 15/11/2019; <https://uniqu.auxiapp.be/uniqu/arcfiles//20191115/31453/2019.11.15-La%20Libre%20Belgique-Dialys%C3%A9e%20%C3%A0%20domicile%2C%20Fatiha%20a%20eu%20son%20b%C3%A9b%C3%A9.pdf>



## Les nouveaux chélateurs du potassium

Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Anne-Catherine Pouleur, Laura Labriola, Michel Jadoul

L'hyperkaliémie (>5.0 mEq/L, modérée dès 5.5 mEq/L) est un trouble électrolytique fréquent en pratique clinique. L'immense majorité des hyperkaliémies vraies est associée à une insuffisance rénale (l'élimination du potassium étant rénale à 90%) et/ou à la prise de médicaments favorisants. C'est tellement vrai que la constatation d'une hyperkaliémie en l'absence de facteur favorisant doit mener à un deuxième prélèvement pour exclure une pseudo-hyperkaliémie (hémolyse *in vitro*, ...). La prise en charge de l'hyperkaliémie confirmée modérée est importante, au vu des complications notamment cardiaques, et dépend de la sévérité et de la cause de l'hyperkaliémie.

Le traitement de l'hyperkaliémie chronique et non-menaçante comporte plusieurs volets: le régime alimentaire pauvre en potassium, la correction de l'acidose (souvent associée à l'insuffisance rénale), l'utilisation de diurétiques de l'anse ou de thiazidés (kaliuriques), et le recours aux résines échangeuses de potassium (Kayexalate® - polystyrène sulfonate de sodium ou de calcium ; Sorbisterit®, polystyrène sulfonate de calcium). Le clinicien devait aussi assez souvent diminuer voire arrêter les médicaments hyperkaliémisants, essentiellement les inhibiteurs du système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA : IEC, sartans et antagonistes de l'aldostérone).

Kayexalate® et Sorbisterit® entraînent des effets secondaires digestifs fréquents (constipation souvent assez opiniâtre, gêne abdominale, nausée) ce qui rend la compliance médiocre et leur association avec le sorbitol (donné pour son effet laxatif) a été associée rarement à des nécroses intestinales. Un risque accru d'ischémie intestinale et d'ulcérations muqueuses a même été rapporté lors de l'utilisation de ces résines échangeuses de potassium sans sorbitol (1). Enfin, l'efficacité de ces molécules n'a guère voire pas été démontrée par des études bien conduites, quasi embryonnaires à l'époque de leur enregistrement vers 1960.

Fort heureusement deux nouveaux chélateurs du potassium sont l'un remboursé depuis peu, l'autre en voie de remboursement.

Le patiromère (Veltassa®) est un nouveau chélateur oral du potassium. C'est un polymère qui lie le potassium dans le tractus gastro-intestinal, entraînant son excrétion fécale. Le patiromère a été comparé dans 2 études à un placebo chez des patients présentant une hyperkaliémie sous IEC et porteurs d'une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4, ou d'une néphropathie diabétique protéinurique ; le patiromère était efficace, avec normalisation de la kaliémie chez l'immense majorité des patients, qui se maintenait après 12 mois (2,3). La molécule a aussi montré son efficacité (contre placebo) à contrôler la kaliémie en association avec la spironolactone chez les patients porteurs d'une hypertension résistante et d'une insuffisance rénale

chronique (4). Aucune étude n'a à ce jour par contre évalué son efficacité en termes de réduction de morbi-mortalité, ni comparé son efficacité et sa tolérance digestive par rapport aux anciennes résines échangeuses de potassium. Les principaux effets indésirables du patiromère sont également des troubles gastro-intestinaux (constipation ou plus rarement diarrhées, douleurs abdominales, nausées) et une hypomagnésémie. Le patiromère peut se lier à d'autres médicaments dans le tractus digestif, ce qui impose un délai de 3h par rapport à la prise d'autres médicaments par voie orale. Il n'y a pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Le patiromère (Veltassa®) est remboursé en Belgique depuis avril 2019 pour le traitement de l'hyperkaliémie chronique chez l'adulte selon les modalités suivantes : (i) demandé réalisée par un néphrologue ; (ii) hyperkaliémie récidivante supérieure à 5,1 mEq/l malgré un régime pauvre en potassium, la correction d'une éventuelle acidose métabolique et la prise de diurétique de l'anse si cliniquement indiqué ; (iii) patient sous inhibiteur du SRAA qui est cliniquement nécessaire (diabète, insuffisance cardiaque et/ou protéinurie supérieure à 1 gramme/jour) et (iv) présence d'une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4 (eGFR entre 15 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Les contre-indications sont les antécédents d'occlusion intestinale ou d'intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure, de troubles de la déglutition et de taux sérique de potassium supérieur à 6,5 mEq/l au début du traitement. Etant donné le risque d'hypomagnésémie, le taux sérique de magnésium doit être surveillé pendant au moins 1 mois après l'initiation du traitement. L'autorisation de remboursement est accordée pour une période de traitement de 6 mois maximum, à renouveler. La posologie est de un à deux sachets par jour pour un coût de 375 euros, remboursé en catégorie A. Sans surprise, ce coût est environ 10 fois plus élevé que celui des anciennes résines.

Il faut noter qu'il n'y pas eu à ce jour d'étude comparative directe de la tolérance du patiromère par rapport au kayexalate sodique ou calcique, même si l'expérience modeste des auteurs avec le patiromère suggère que la tolérance est meilleure, à efficacité équivalente, que celle du kayexalate. En outre, le patiromère n'est actuellement pas remboursé chez le patient dialysé, faute d'études de taille suffisante.

Un deuxième chélateur de potassium, le SZC (cyclosilicate sodique de zirconium) est également enregistré depuis peu en Europe et aux USA, quoique pas encore remboursé en Belgique. Il est actif également par voie orale. Les études de phase 3 (6), versus placebo, ont démontré son efficacité dans le traitement de l'hyperkaliémie chronique chez l'insuffisant rénal, là aussi avec un effet maintenu à 12 mois, et une étude de taille significative conduite chez des hémodialysés

a montré son efficacité dans ce groupe de patients (7). Sa tolérance paraît bonne, avec des troubles digestifs plutôt rares, une augmentation modérée de l'espace QT.

En conclusion, le patiromère (Veltassa®) est une nouvelle résine échangeuse d'ion remboursée depuis peu dans le traitement de l'hyperkaliémie chronique chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique modérée à sévère (stades 3 et 4) et d'un diabète ou d'une néphropathie protéinurique et/ou d'une insuffisance cardiaque. Notre stratégie actuelle consiste à utiliser encore les anciennes

résines, à dose modeste (max 1 fois par jour, idéalement 3 à 4 fois maximum par semaine) et si l'hyperkaliémie est résistante à ce traitement, voire d'emblée en cas d'hyperkaliémie sévère ( $\geq 6$  mEq/l), à entamer un traitement par patiromère, plus cher mais dont l'efficacité est bien mieux démontrée et qui permet de maintenir le blocage optimal du SRAA dont les bénéfices néphro et cardioprotecteurs sont clairs. Après remboursement du SZC, sa place par rapport au patiromère restera à préciser

## RÉFÉRENCES

- 1 Bridgeman MB, Shah M, Foote E. Potassium-lowering agents for the treatment of nonemergent hyperkalemia: pharmacology, dosing and comparative efficacy. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34 (Suppl 3): iii45-iii50.
- 2 Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza S, Stasiv Y *et al*. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015; 372: 211–221.
- 3 Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D *et al*. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314: 151–161.
- 4 Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S *et al*. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 1540–1550.
- 5 Labriola L, Jadoul M. Sodium polystyrene sulfonate: still news after 60 years on the market. *Nephrol Dial Transplant*. 2020, in press.
- 6 Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, McCullough PA, Butler J, Spinowitz BS *et al*. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020.
- 7 Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B *et al*. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Sep;30(9):1723-1733

# INNOVATIONS 2019 EN NEUROLOGIE

L'année 2019 a enregistré une série d'avancées importantes dans le diagnostic et la prise en charge des maladies neurologiques. Dans cette édition nous allons indiquer les évolutions en cours, en les mettant dans leur contexte clinique. Comme le domaine est vaste, certains aspects seulement seront présentés plus en détail, selon leur signification clinique ou l'implication de notre équipe de neurologues de l'UCLouvain dans les recherches en question. Ainsi, nous allons faire le point sur les dernières directives en termes de diagnostic et de traitement de la migraine, sur le risque de mort subite chez les patients épileptiques et le diagnostic d'une neuropathie inflammatoire souvent méconnue mais susceptible de recevoir un traitement efficace. Certains de nos jeunes collègues cliniciens chercheurs vont faire connaître des pistes de recherche en cours sur l'imagerie de la sclérose en plaques, le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer et l'échographie comme moyen de diagnostic des neuropathies périphériques.

*Adrian Ivanoiu<sup>1,3</sup>, Marianne de Tourtchaninoff<sup>1</sup>, Susana Ferrao-Santos<sup>1,3</sup>, Peter Y. K. Van den Bergh<sup>1,2,3</sup>, Pietro Maggi<sup>1</sup>, Bernard Hanseeuw<sup>1,3</sup>, Louise-Amélie Cougnon<sup>4</sup>, Olga Seminc<sup>4</sup>, Nicolas Dubuisson<sup>1,2,3</sup>*

**MOTS-CLÉS ►** Migraine, anticorps monoclonaux, stimulation, épilepsie, SUDEP, neuropathies inflammatoires, CIDP, paranodo/nodopathies chroniques, anticorps IgG4, IRM, sclérose en plaques, biomarqueur, Alzheimer, linguistique, nouvelles technologies, polyneuropathie, échographie nerveuse, neuropathies héréditaires

## 2019 INNOVATIONS IN NEUROLOGY

The year 2019 has seen a series of relevant advances in the diagnosis and management of neurological diseases. This edition offers a review of current developments, placing them in their clinical context. As the field is wide, only certain aspects will be presented in more detail, depending on their clinical significance or the involvement of our neurologist team at UCLouvain in the research in question. Thus, we will reflect on the latest guidelines in terms of diagnosis and treatment of migraine, risk of sudden death in epileptic patients, and diagnosis of inflammatory neuropathy. These diagnoses are often not established, whereas effective treatments are available. Some of our young clinical fellow researchers will share current research lines on multiple sclerosis imaging, early Alzheimer's disease diagnosis, and ultrasound as a means of diagnosing peripheral neuropathies.

### KEY WORDS

Migraine, monoclonal antibodies, stimulation, epilepsy, SUDEP, inflammatory neuropathies, ICPD, paranodo/chronic nodule diseases, IgG4 antibodies, MRI, multiple sclerosis, biomarker, Alzheimer's, linguistics, new technologies, polyneuropathy, nerve ultrasound, hereditary neuropathies

## SOMMAIRE

**La neurologie : nouveautés diagnostiques et thérapeutiques 2019**

*Adrian Ivanoiu*

**Céphalées : nouveautés thérapeutiques en 2019**

*Marianne de Tourtchaninoff*

**Comment la mort subite liée à l'épilepsie (SUDEP) façonne la recherche et développement dans le domaine de l'épilepsie**

*Susana Ferrao-Santos*

**Les neuropathies paranodales/nodales chroniques à anticorps IgG4 et CIDP**

*Peter Y. K. Van den Bergh*

**Nouveaux biomarqueurs IRM pour le diagnostic et le pronostic de la sclérose en plaques**

*Pietro Maggi*

**Les messages électroniques pour dépister la maladie d'Alzheimer**

*Bernard Hanseeuw, Louise-Amélie Cougnon, Olga Seminc*

**Utilisation de l'échographie dans les polyneuropathies**

*Nicolas Dubuisson*

## AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint Luc, service de neurologie, B-1200 Bruxelles
2. Centre de référence neuromusculaire
3. Institut des Neurosciences, Pôle clinique (NEUR);
4. Institut Langage et Communication (CENTAL et MiIL) de l'UCLouvain

## CORRESPONDANCE

Pr. Adrian Ivanoiu  
Cliniques universitaires Saint Luc  
Service de neurologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

En cette époque d'explosion des connaissances dans tous les domaines de la médecine il n'est pas chose aisée que de résumer les principales avancées de l'année écoulée.

Parmi les domaines de la neurologie, la prise en charge des maladies cérébrovasculaires a connu des avancées considérables ces dernières années, avec l'introduction à large échelle des thérapies efficaces que sont la thrombolyse et la thrombectomie. L'heure est maintenant au raffinement des techniques et à leur extension aux situations cliniques « non-standard », avec un accent important mis sur les aspects organisationnels pour amener ces patients dans les meilleurs délais dans un service médical approprié.

Un autre domaine phare de la neurologie, la sclérose en plaques, a connu aussi l'introduction de nouveaux traitements immunomodulateurs innovants depuis plusieurs années. Une attention particulière est actuellement portée aux âges extrêmes de la vie, de l'adolescence quand les premiers symptômes peuvent apparaître à l'âge mature avec tous les problèmes qui s'ajoutent au handicap déjà présent du fait de la maladie. La sclérose en plaques est de plus en plus vue comme un dérèglement immunitaire chronique qui commence tôt et qui perdure pendant le restant de la vie du patient. Un point particulier concerne les efforts pour trouver une thérapeutique efficace pour combattre la phase progressive, dégénérative, de la sclérose en plaques qui suit la phase inflammatoire. En termes diagnostiques une découverte importante concernant les nouveaux marqueurs d'imagerie par résonance magnétique nucléaire de la sclérose en plaques est associée aux travaux d'un jeune neurologue, le Docteur Maggi, qui vient de rejoindre l'équipe du service de neurologie des Cliniques Saint Luc (voir Maggi ds. cette édition).

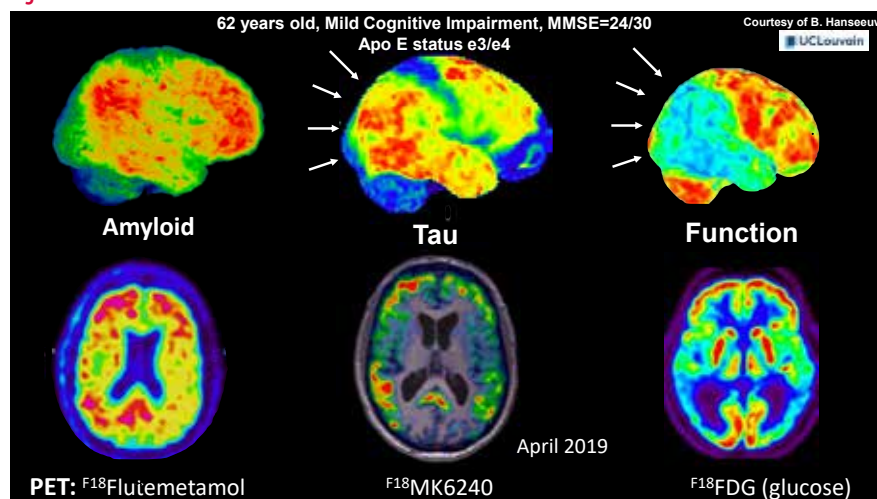
Alors que les maladies cérébrovasculaires et neuroinflammatoires ont enregistré des avancées spectaculaires dans le domaine du traitement cela n'est pas encore le cas pour

les maladies neurodégénératives qui restent « l'ultime frontière » de la neurologie au niveau thérapeutique. Toutefois, de plus en plus de recherches dans ce domaine sont entreprises et les avancées semblent prometteuses dans des affections comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. Des nouvelles technologies permettent actuellement un diagnostic plus précoce de la maladie d'Alzheimer en utilisant des traceurs pour les protéines pathologiques qui caractérisent cette maladie (amyloïde  $\beta$ 42 et protéine tau). La Figure 1 montre le premier examen de ce type en Belgique francophone utilisant un traceur pour la protéine tau (F18-MK6240) qui a été réalisé aux Cliniques universitaires Saint Luc le 25 avril 2019 dans le cadre d'un protocole de recherche. Par ailleurs, à côté des développements technologiques, d'autres méthodes originales permettant un diagnostic plus précoce de la maladie d'Alzheimer sont testées, partant de l'utilisation de « big data ». Une telle étude de notre équipe est expliquée par Olga Seminck et le Professeur Hanseeuw (cette édition) qui exploitent les données écrites dans les messages SMS ou les emails afin de déceler des modifications subtiles de l'utilisation de mots ou de la syntaxe qui seraient prédictives d'un futur déclin cognitif.

L'épilepsie fait partie du quatuor de tête des affections neurologiques les plus fréquentes. Un aspect souvent méconnu de cette pathologie est l'augmentation du risque de mort subite, chez des patients encore jeunes et, en apparence, en bonne santé. Le Professeur Ferrao-Santos, neurologue et épiléptologue des Cliniques universitaires Saint Luc fait le point sur cette complication redoutée de l'épilepsie dans cette édition (Ferrao-Santos, cette édition).

Le domaine neuromusculaire, qui inclut des pathologies fréquentes comme les neuropathies inflammatoires ou d'une autre étiologie ou encore les myopathies, n'est pas en reste. Dans cette édition, le Professeur Van den Bergh,

Figure 1.





neurologue responsable du Centre neuromusculaire Saint Luc, fait le point sur les neuropathies paranodales/nodales chroniques à anticorps IgG4 ressemblantes mais différentes de la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (CIDP – *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*) qui est une pathologie peu connue en dehors du domaine de la neurologie et de diagnostic difficile, alors que des traitements sont disponibles. Toujours dans ce domaine, le Docteur Dubuisson, neurologue aux cliniques universitaires Saint Luc, présente une nouvelle méthode de diagnostic des neuropathies utilisant des techniques échographiques (Dubuisson, dans cette édition).

Enfin, « *last but not least* », de nouveaux traitements antimigraineux ont fait leur apparition sur le marché (ex.

les antagonistes des récepteurs du CGRP) qui pourraient changer fondamentalement la prise en charge. Notre collègue, le Docteur de Tourtchaninoff, neurologue des cliniques universitaires Saint Luc, présente dans cette édition une mise au point de l'année dernière par le Professeur Goadsby, une des figures de proue internationales dans le domaine de la migraine et des céphalées. On peut rétorquer qu'il s'agit d'une affection bénigne mais, en réalité, la maladie migraineuse est une source majeure de souffrance pour ceux qui en sont atteints et d'absentéisme au travail.

La neurologie s'est donc très bien portée en 2019 et les pistes de recherche en cours sont prometteuses pour encore plus de résultats demain avec, on l'espère, des meilleures capacités de prise en charge pour les patients qui sont atteints de troubles neurologiques.

## RÉFÉRENCES

1. Maggi, P. Nouveaux biomarqueurs IRM pour le diagnostic et le pronostic de la sclérose en plaques. *Louvain Med* 2020 ; 139 (02) : 126
2. Bernard Hanseeuw, Louise-Amélie Cougnon, Olga Seminck. Les messages électroniques pour dépister la maladie d'Alzheimer. *Louvain Med* 2020 ; 139 (02) : 127
3. Ferrao-Santos S. Comment la mort subite liée à l'épilepsie (SUDEP) façonne la recherche et développement dans le domaine de l'épilepsie. *Louvain Med* 2020 ; 139 (02) : 122
4. Van den Bergh P.Y. K.. Les neuropathies paranodales/nodales chroniques à anticorps IgG4 et CIDP. *Louvain Med* 2020 ; 139 (02) : 124
5. Dubuisson N. Utilisation de l'échographie dans les polyneuropathies. *Louvain Med* 2020 ; 139 (02) : 128
6. de Tourtchaninoff M. Céphalées : nouveautés thérapeutiques en 2019. *Louvain Med* 2020 ; 139 (02) : 121

## Céphalées : nouveautés thérapeutiques en 2019

Marianne de Tourtchaninoff

Dans un récent article de revue, Peter Goadsby, une des figures de proue internationales dans le domaine de la migraine et des céphalées, nous livre les dernières avancées en la matière.

Les céphalées primaires, comme la migraine et le cluster headache, sont les raisons les plus fréquentes pour lesquelles les patients consultent en neurologie. Ces céphalées touchent chaque année près de 3 milliards de personnes. Toute nouvelle thérapie dans le domaine est donc d'un intérêt majeur.

L'avènement des triptans il y a 30 ans a constitué une révolution. Depuis lors, les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de la migraine et du cluster headache, surtout au cours des 5 dernières années, ont permis le développement de nouvelles pistes thérapeutiques. Un des champs les plus importants dans ce domaine est probablement celui du rôle du CGRP (calcitonine gene related peptide) dans les mécanismes physiopathogéniques de la migraine.

**Au chapitre de la migraine** proprement dite, Peter Goadsby retient en termes de nouveautés thérapeutiques :

1) dans le domaine du traitement des crises, les gépants, antagonistes des récepteurs du CGRP (rimegepant et ubrogepant) et les ditans, agonistes des récepteurs de la sérotonine de type 5-HT<sub>1F</sub> (lami-ditan) ont terminé les études de phase 3 et seront bientôt proposés comme option de traitement de crise dans la migraine, avec un profil de sécurité majoré. En effet ces produits n'ont pas d'effet vasoconstricteur, effet qui limite actuellement l'usage des triptans.

2) dans le domaine du traitement prophylactique, le développement des anticorps monoclonaux anti-CGRP constitue une révolution en soi. Trois produits sont actuellement approuvés : l'érenumab, le fremanezumab et le galcanezumab. Un quatrième doit suivre, l'eptinezumab. Ces produits, spécialement développés pour le traitement de la migraine sont efficaces et bien tolérés.

3) des options non médicamenteuses existent également dans le traitement de la migraine grâce aux techniques de neuromodulation : stimulation magnétique transcrânienne (single pulse), stimulation non invasive du nerf vague, stimulation externe du nerf trijumeau. Ces traitements sont également bien tolérés.

4) Peter Goadsby voit également dans l'étude des phases non douloureuses de la migraine - phase prodromale (fatigue, bâillements, troubles de concentration et d'attention, fringales, ...) et postdromale) - et dans la compréhension de leurs mécanismes un vaste champ de développement pour une meilleure prise en charge de la migraine notamment en terme d'auto-gestion par le patient.

5) plus anecdotiquement, Peter Goadsby nous parle de la reformulation galénique des triptans avec le développement de systèmes d'administration plus efficaces, comme un activateur de perméabilité pour le sumatriptan intranasal ou une application par voie transcutanée pour le zolmitriptan.

**Au chapitre du cluster headache**, entité quelque peu orpheline au vu du nombre de patients concernés, les avancées ne sont pas négligeables, peut-être grâce aux points communs entre mécanismes physiopathologiques de la migraine et du cluster headache. Peter Goadsby relève ce qui suit :

1) la stimulation non invasive du nerf vague, représente un traitement efficace et bien toléré dans les crises de cluster headache épisodique.

2) la stimulation non invasive du nerf vague, est également un traitement efficace et bien toléré dans le traitement prophylactique du cluster headache

3) l'anticorps anti-CGRP galcanezumab s'est montré efficace

et bien toléré dans un essai clinique contrôlé par placebo en tant que traitement prophylactique du cluster headache épisodique.

4) la stimulation du ganglion sphéno-palatin s'est aussi montrée efficace et bien tolérée lors de 2 études randomisées et contrôlées (sham-control) dans le cluster headache chronique

## CONCLUSION

L'auteur conclut que malgré certains points négatifs (limites épistémologiques de la classification, financement insuffisant de la recherche dans le domaine, absence de nouveaux traitements pour les céphalées de tension, ...), le neurologue est en mesure aujourd'hui de proposer aux patients céphalalgiques des traitements préventifs "sur mesure", ce qui prouve que la recherche dans le domaine est efficace ; il peut, ou pourra bientôt, recourir aux nouvelles thérapies aiguës et préventives de même qu'aux techniques de neuro-modulation. L'éducation du patient est également primordiale et l'explication des mécanismes physiopathologiques doit lui permettre de mieux gérer la pathologie.

NB : les anticorps monoclonaux ne sont actuellement pas commercialisés en Belgique pour cause de refus de remboursement par l'INAMI ; ils sont donc inaccessibles aux patients belges.

## RÉFÉRENCE

1. Peter J. Goadsby. Primary headache disorders. Five new things. *Neurology: Clinical Practice* June 2019 vol. 9 no. 3 233-240 doi:10.1212/CPJ.0000000000000654

## Comment la mort subite liée à l'épilepsie (SUDEP) façonne la recherche et développement dans le domaine de l'épilepsie

Susana Ferrao-Santos

La mort subite liée à l'épilepsie, ou SUDEP (*Sudden unexpected death in epilepsy*), est une problématique extrêmement redoutée mais également difficile à appréhender. Durant des années, les causes étaient mystérieuses, les possibilités d'action semblaient inexistantes et, dès lors, la communication autour de ce sujet particulier apparaissait si difficile que peu de médecins en parlaient.

Les patients, lorsque interrogés, sont pourtant assez unanimes : ils veulent être informés du risque de SUDEP, dès que possible, et par leur médecin de préférence (1). Aux

Etats-Unis, les organisations de patients sont à la source d'une impulsion extrêmement dynamique, permettant de subventionner la recherche, la communication, les registres, etc. Il est fascinant d'observer qu'effectivement, en une décennie, nous sommes passés de la méconnaissance quasi-totale, à la dissection élégante de mécanismes physiopathologiques mais aussi au développement de technologies innovantes visant à protéger le patient du SUDEP.

## PHYSIOPATHOLOGIE DU SUDEP

L'incidence annuelle du SUDEP est de 1 cas/1000 patients chez les adultes et de 1 cas/4500 patients chez les enfants (2). L'étude Mortemus a permis de dévoiler les caractéristiques communes des cas de SUDEP enregistrés sous surveillance (EEG, ECG, SpO2, EMG), dans le cadre de bilans d'épilepsie. La physiopathologie proposée est celle d'une apnée d'origine centrale, durant et après la crise (3), bien que d'autres mécanismes probablement complémentaires (cardiaque, génétique) soient également à l'étude.

Le plus grand facteur de risque de SUDEP est la persistance de crises tonico-cloniques généralisées, en particulier si la fréquence dépasse 2 fois par an. Le caractère pharmacorésistant de l'épilepsie, et le fait de ne pas ajouter d'antiépileptique en cas de persistance de crises sont également des facteurs de risque, plus modérés (2). Enfin, le SUDEP frappe plus souvent les jeunes adultes (4).

## IMPACT DE LA SURVEILLANCE ET DES INTERVENTIONS

Il semble clair que la surveillance nocturne permet de réduire l'incidence de SUDEP. Par exemple, une étude centrée sur les centres de résidence de patients souffrant de formes sévères d'épilepsie montre que les plus hauts taux de SUDEP surviennent dans les centres où la supervision nocturne est moindre (5). Il y a donc un effet bénéfique de l'intervention des proches ou des soignants, liés en premier lieu à une simple stimulation du patient. Par ailleurs, l'administration d'oxygène en milieu hospitalier réduit également l'importance de l'hypoxémie liée à la crise (6). Il y a donc une importante demande de développer des moyens efficaces de détecter les crises, pour permettre une intervention à temps. Il faut noter cependant que même lorsque la crise a été détectée, l'intervention ne permet pas toujours d'empêcher le décès.

## DÉTECTION DE CRISES

L'EEG est le meilleur biomarqueur d'une crise d'épilepsie, mais les appareils de mesure actuels ne permettent pas un usage quotidien à domicile. D'autres biomarqueurs de crises, en particulier des crises tonico-cloniques généralisées, sont la mesure de contraction musculaire, la variabilité de la fréquence cardiaque, la mesure de conductance dermique et la mesure de mouvement dans l'espace. Ces biomarqueurs font déjà l'objet de mesures, seuls ou en combinaison, par des appareils destinés à l'usage du grand public. Les fausses alertes, qui à l'heure actuelle sont souvent quotidiennes, sont un frein à l'usage chronique. La combinaison de plusieurs biomarqueurs devrait permettre de résoudre ce problème. Plusieurs

technologies sont en développement et l'offre ne cesse d'augmenter. Le choix doit se porter en premier lieu sur les appareils ayant fait leurs preuves en milieu contrôlé, c'est-à-dire en unité de monitoring d'épilepsie. Un appareil de détection basé sur la contraction musculaire montre des résultats encourageants, validés comparativement à l'EEG (SeizureLink®). Un appareil mesurant le mouvement et la fréquence cardiaque est également validé et commercialisé (Nightwatch®). Le bracelet EMBRACE®, doté d'un accéléromètre et d'une mesure de conductance dermique est utilisé depuis plusieurs années. Le taux de fausses alertes est assez haut, mais la facilité d'usage et le prix le rendent attrayant.

## IMPACT DES TECHNOLOGIES SUR LE SUDEP ET CONSEILS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Il n'y a pas encore d'évidence clinique pour affirmer qu'un appareil, qu'il soit voué à la détection ou au traitement des crises (comme le stimulateur du nerf vague), ait un impact sur l'incidence du SUDEP (7). Par contre, les taux de SUDEP sont en réduction. Les raisons sont probablement multiples, mais notre meilleure connaissance des mécanismes en jeu et les recommandations en vigueur pour cibler un meilleur contrôle des crises tonico-cloniques généralisées sont probablement liés aux moindres taux de SUDEP (8). Les registres de cas de SUDEP sont extrêmement importants pour notre connaissance de cette complication dévastatrice de l'épilepsie. Tous les cliniciens en contact régulier avec l'épilepsie devraient être encouragés à rapporter les cas de SUDEP. En Belgique, aucun registre national n'existe, mais il est possible de rapporter les cas sur des registres supranationaux.

## RÉFÉRENCES

1. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): What do patients think? *Epilepsy & Behavior*. 2015; 42: 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.007>
2. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Neurology*. 2017; 88(17): 1674 LP – 1680. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003685>
3. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(10): 966–977. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70214-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70214-X)
4. Sveinsson O, Andersson T, Torbj SC. Circumstances of SUDEP: A nationwide population-based case series. *Epilepsia*. 2018 May;59(5):1074-1082. <https://doi.org/10.1111/epi.14079>
5. van der Lende M, Hesdorffer DC, Sander JW, Thijs RD. Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology*. 2018; 91(16): e1508–e1518. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006356>
6. Rheims S, Alvarez BM, Alexandre V, Curot J, Maillard L, Bartolomei F, et al. Hypoxemia following generalized convulsive seizures: Risk factors and effect of oxygen therapy. *Neurology*. (2019); 92(3): E183–E193. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006777>
7. Ryvlin P, So EL, Gordon CM, Hesdorffer DC, Orrin RS, Mark D, et al. Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*. 2018 Mar;59(3):562-572. <https://doi.org/10.1111/epi.14002>
8. Tomson T, Sveinsson O, Carlsson S, Andersson T. Evolution over time of SUDEP incidence: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsia*. 2018; 59(8): e120–e124. <https://doi.org/10.1111/epi.14460>

## Les neuropathies paranodales/nodales chroniques à anticorps IgG4 et CIDP

Peter Y. K. Van den Bergh

La polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (CIDP) dans sa forme typique a été définie dans un article séminale de Dyck *et al.* en 1975 (1). Le tableau clinique comprend une faiblesse musculaire proximale et distale symétrique associée à une atteinte de la sensibilité et des réflexes ostéotendineux diminués ou absents. L'évolution de la maladie est progressive sur au moins 2 mois. Nous savons maintenant que la présentation clinique de la CIDP est beaucoup plus large. Il existe des formes atypiques incluant une forme avec déficit sensitivo-moteur distal seul, des formes motrice ou sensitive pure, ainsi que des présentations multifocales ou focales (2,3). Même si certaines caractéristiques cliniques diffèrent de la CIDP typique, les différentes présentations de CIDP atypique partagent les caractéristiques communes de démyélinisation inflammatoire et d'une réponse favorable à l'immunothérapie. Étant donné que la CIDP telle que définie par son nom doit se caractériser par une démyélinisation inflammatoire, la position nosologique de plusieurs neuropathies chroniques auto-immunes par rapport à la CIDP n'est pas claire.

Au cours des dernières années, des anticorps contre des molécules d'adhésion cellulaire paranodales et/ou nodales ont été découverts chez des patients répondant aux critères cliniques et électrophysiologiques EFNS/PNS pour

la CIDP (2). Or, le phénotype clinique associé à ces anticorps semble avoir des caractéristiques différentes et les biopsies nerveuses ne montrent pas d'inflammation manifeste ou de démyélinisation classique mais plutôt une atteinte axonale (4,5).

Des anticorps contre la contactine-1 (CNTN1) ont été rapportés chez 2 à 7% des patients étiquetés CIDP avec un phénotype clinique distinct. Ces patients étaient plus âgés, présentaient un début de maladie aigu ou subaigu, et une évolution agressive. Des anticorps contre la neurofascine-155 (NF155) ont été observés chez 7 à 18% des patients étiquetés CIDP avec un phénotype encore un peu différent, caractérisé par un âge plus jeune, une faiblesse musculaire distale, une ataxie, des tremblements. Des anticorps contre la protéine 1 associée à la contactine (Caspr1) ont été décrits chez 2 patients, l'un avec un syndrome de Guillain-Barré et l'autre avec un phénotype CIDP. Ils présentaient une douleur intense et une faiblesse musculaire distale. Tous ces patients avaient en commun une réponse faible ou absente au traitement par IgIV. Des anticorps contre les isoformes de la neurofascine nodale, NF140/186, ont été observés chez 5 patients par Delmont *et al.* (6). Ces patients présentaient un début de maladie subaigu et une ataxie sensitive. Une bonne réponse aux IgIV ou aux corticostéroïdes a été observée chez 3 d'entre eux.



NF155, Caspr1 et CNTN1 sont des molécules d'adhésion cellulaire fixant la jonction axo-gliale au niveau de la zone paranodale, ce qui est essentiel pour la conduction nerveuse saltatoire. Le complexe CNTN1-Caspr1 au niveau de l'axolemmes paranodal s'associe à la NF155 aux boucles de myéline terminales pour former des jonctions cloisonnées ("septate-like junctions") agissant comme une barrière membranaire pour limiter la diffusion latérale des canaux ioniques, assurant que le sodium est concentré au nœuds de Ranvier et le potassium aux zones juxtaparanodales. Ceci conduit aux blocs de conduction et au ralentissement de la vitesse de conduction sans qu'il y ait démyélinisation.

Presque toujours, ces anticorps contre des protéines paranodales/nodales sont de l'isotype IgG4, une sous-classe d'anticorps aux propriétés fonctionnelles et structurales uniques (7,8). Les anticorps IgG4 présentent un « échange de demi-corps », ce qui signifie qu'ils sont fonctionnellement bispécifiques et monovalents et, par conséquent, ne peuvent pas se fixer sur des antigènes identiques. Ils ont une activité anti-inflammatoire, y compris une faible capacité à induire le complément et l'activation cellulaire en raison de la faible affinité pour les récepteurs C1q et Fc. Ils provoquent une pathologie par interférence directe avec l'antigène, bloquant ainsi mécaniquement les interactions protéine-protéine. Toutes ces caractéristiques

peuvent expliquer pourquoi il n'y a pas d'inflammation ni de démyélinisation médiée par les cellules immunitaires, comme dans la CIDP typique et atypique et pourquoi la réponse aux traitements habituels, les IgIV en particulier, font souvent défaut. Il est intéressant de noter que la réponse au traitement par rituximab a été jugée bonne.

Même si pas inflammatoire et pas démyélinisant, ces neuropathies partagent de nombreuses caractéristiques avec la CIDP et, par conséquent, nous pensons qu'ils devraient faire partie pas de CIDP mais comme nous le proposons du syndrome CIDP. La dénomination syndrome CIDP (CIDPS) permettrait d'élargir le spectre actuel de la CIDP en analogie avec le syndrome de Guillain-Barré (GBS) qui est devenu un parapluie couvrant un grand nombre de variantes, notamment le syndrome de Fisher et l'encéphalite de Bickerstaff, les formes non généralisées (régionales), les sous-types électrophysiologiques axonaux et démyélinisants. En introduisant le syndrome CIDP, la CIDP serait « pars pro toto », comprenant non seulement les variantes typiques et atypiques de la CIDP, non seulement les neuropathies paranodales/nodales chroniques à anticorps IgG4 mais également la neuropathie anti-MAG, la polyradiculopathie sensitive immune chronique (CISP) et la neuropathie motrice multifocale (MMN) (9).

## RÉFÉRENCES

1. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:621-637.
2. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I *et al.* European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:356-363.
3. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 784–794.
4. Querol L, Devaux J, RojasGarcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: Diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 533–547.
5. Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, *et al.* Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP. *Neurology.* 2018 4;91:1051-1060.
6. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, *et al.* Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain.* 2017; 140: 1851–1858.
7. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, *et al.* Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 2007;317:1554-1557.
8. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, *et al.* The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol.* 2015; 22: 1151–1161.
9. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Jacobs BC, Querol L, Bunschoten C, Cornblath DR. Boundaries of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Peripher Nerv Syst.* 2020 Jan 24. doi: 10.1111/jns.12364.

# Nouveaux biomarqueurs IRM pour le diagnostic et le pronostic de la sclérose en plaques

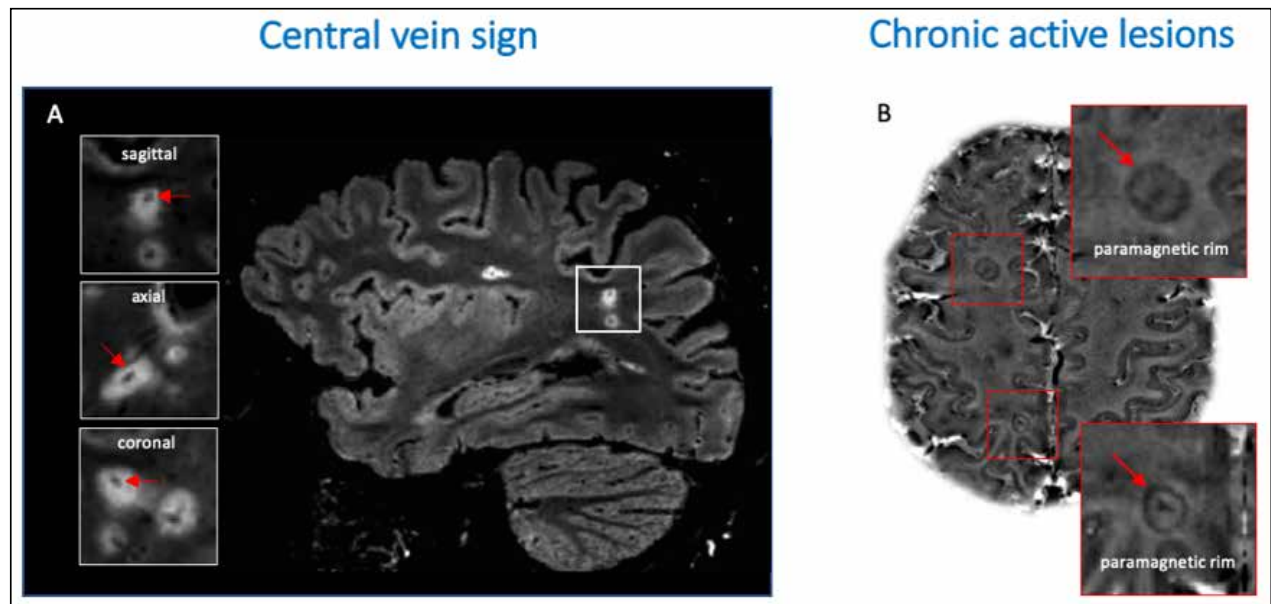
Pietro Maggi, MD, PhD

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie immuno-médiée caractérisée au niveau histopathologique par des lésions inflammatoires démyélinisantes du cerveau et de la moëlle épinière. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet quant à elle de visualiser ces plaques in vivo et représente un outil fondamental pour le diagnostic et le pronostic de la maladie. Toutefois, la SEP représente aujourd'hui un défi diagnostique en raison de la spécificité limitée des critères diagnostiques radiologiques de la maladie. En effet, d'autres pathologies remplissent ces critères également, ce qui augmente le risque d'erreurs diagnostiques (« misdiagnosis ») (1).

Un autre « unmet clinical need » fondamental de la SEP est le manque de biomarqueurs pronostiques et prédictifs, surtout en ce qui concerne les phases progressives de la maladie. Dans les formes progressives, la mise en évidence

par IRM d'une inflammation active (c'est-à-dire des plaques se rehaussant après injection de contraste) est plutôt rare. Pourtant, la majorité des traitements immunomodulateurs/suppresseurs de la SEP agissent justement contre l'inflammation. Il est dès lors difficile pour le clinicien neurologue de prescrire un traitement immunomodulateur/suppresseur à un patient ne montrant pas de signes d'inflammation active à l'IRM. Récemment l'IRM en écho de gradient a permis de mettre en évidence deux nouveaux biomarqueurs capables 1) d'augmenter la spécificité diagnostique pour la SEP (grâce au signe de la veine centrale ou, en anglais, « central vein sign ») et 2) d'améliorer le pronostic de la maladie (en détectant des lésions avec inflammation chronique, en anglais « chronic active lesions » ; Figure).

Figure 1. Nouveaux biomarqueurs IRM pour la sclérose en plaques



(A) Séquence IRM optimisée en écho de gradient (FLAIR\*) montrant le signe de la veine centrale (« central vein sign ») chez un patient de 29 ans atteint de sclérose en plaques. Une veine au centre des lésions cérébrales est visible comme un point ou une ligne noire en trois dimensions (flèches rouges ; adapted from Maggi et al. Mult Scler J. 2019 (3).

(B) Séquence IRM optimisée en écho de gradient (« phase image ») montrant des « chronic active lesions » chez un patient de 25 ans atteint de sclérose en plaques. Des anneaux paramagnétiques hypointenses sont visibles à la périphérie des lésions cérébrales (flèches rouges).

Du point de vue diagnostique, la présence d'une veine au centre des lésions de la substance blanche est une caractéristique histopathologique spécifique de la SEP, connue depuis Charcot. Aujourd'hui, la nature périveinulaire des lésions cérébrales peut être appréciée grâce à des nouvelles techniques d'IRM en écho de gradient. Une large étude multicentrique, a confirmé l'utilité du «central

vein sign » dans le diagnostic différentiel de la SEP et a également montré que la performance diagnostique de ce biomarqueur varie en fonction de la séquence en écho de gradient utilisée (2). Une autre étude récente, utilisant une séquence optimisée en écho de gradient à 3 Tesla, a démontré que le « central vein sign » possède une haute valeur prédictive diagnostique chez des patients ayant des

caractéristiques atypiques, ou « red flags », de la SEP(3).

En ce qui concerne l'aspect pronostique, la présence d'une inflammation chronique persistante au pourtour des lésions cérébrales, correspond à des anneaux paramagnétiques hypointenses visibles à la périphérie de ces lésions sur les images IRM en écho de gradient. Une large étude récemment publiée par Absinta *et al.* (4) a montré que la présence de ces « chronic active lesions » est corrélée à l'agressivité de la maladie en termes d'évolution clinique

et radiologique. Dans ce contexte, une récente étude multicentrique suggère que ce biomarqueur radiologique (« chronic active lesions ») est corrélé positivement avec le niveau sérique des neurofilaments chez les patients atteints de SEP progressive (5). La possibilité de trouver un marqueur combiné sérologique-radiologique d'inflammation chronique pourrait guider la sélection des patients candidats aux traitements immunomodulateurs/suppresseurs.

## RÉFÉRENCES

1. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26-33. doi:10.1212/WNL.00000000000006583
2. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, *et al.* Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. August 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2478
3. Maggi P, Absinta M, Sati P, *et al.* The "central vein sign" in patients with diagnostic "red flags" for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study. *Multiple Sclerosis Journal*. September 2019;135245851987603. doi:10.1177/1352458519876031
4. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, *et al.* Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurology*. August 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2399
5. Maggi P, Kuhle J, Weigel M, *et al.* Paramagnetic phase rims and serum neurofilaments in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis patients: a combined laboratory-imaging marker of chronic inflammation. ECTRIMS 2019 – Oral Presentation. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(2\_suppl):3-130. doi:10.1177/1352458519868070

## Les messages électroniques pour dépister la maladie d'Alzheimer

Bernard Hanseeuw, Louise-Amélie Cougnon, Olga Seminc

La maladie d'Alzheimer touche une personne sur dix dans la population belge âgée de plus de 65 ans. Le risque de développer cette maladie augmente exponentiellement avec l'âge. Suite à la croissance de l'espérance de vie, le nombre de patients ne cesse donc d'augmenter ; et aujourd'hui, il n'existe pas de traitement qui permette d'arrêter la progression de la maladie (1). Il est donc urgent d'investir dans la recherche.

La recherche récente montre qu'une lutte efficace n'est sans doute possible que sous forme de prévention, par l'application de traitement avant l'apparition des symptômes de la maladie (tels les pertes de mémoire, la désorientation spatio-temporelle, le changement de personnalité (1). Cependant, aujourd'hui encore, c'est l'apparition de ces symptômes qui conduit au diagnostic. L'analyse de la présence des protéines  $\beta$ -amyloïde et tau, caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, dans le liquide céphalo-rachidien (2) ou en tomographie par émission de positron (3) permet désormais de poser ce diagnostic au stade des troubles cognitifs légers, avant la démence et la perte d'autonomie. Ces protéines anormales s'accumulent en effet dans le cerveau 15 à 20 ans avant la démence, et 10

à 15 ans avant les troubles cognitifs légers.

Bien que ces techniques permettent d'établir un diagnostic précoce, elles ne permettent tout de même pas à faire un dépistage systématique de la population âgée belge : la ponction lombaire et le PET-scan sont respectivement trop invasive et trop onéreux pour être proposés à tout un chacun. Vu la promesse des médicaments en phase d'essais cliniques d'être efficaces dans le cadre d'un traitement préventif, il devient primordial de développer des méthodes permettant de dépister les personnes à risque le plus tôt possible, avant que la cognition ne soit atteinte significativement. La méthode la plus sensible consisterait à mesurer la cognition de toute la personne âgée sur base régulière, de manière à dépister un déclin sur base individuelle le plus tôt possible ; mais cela est difficile pour des raisons pratiques évidentes (manque de personnels qualifiés pour tester la cognition, coût prohibitif...).

C'est dans ce cadre-là que le projet MIND-IT (<https://www.uclouvain-mindit.be>) a vu le jour au courant de l'année 2019. L'ambition de ce projet est d'exploiter la vaste quantité des messages électroniques échangée dans la vie quotidienne, comme les e-mails ou la messagerie WhatsApp, afin de

voir si dans l'historique d'une personne on puisse voir une évolution dans la façon dont elle s'exprime. En effet, la maladie d'Alzheimer a une influence sur les capacités langagières : la richesse du vocabulaire diminue, ainsi que celle des structures grammaticaux employées (4). De plus, des études menées sur l'œuvre entière d'auteurs qui ont développé la maladie ont montré que leur style d'écriture avait déjà changé plusieurs années avant qu'ils ne soient diagnostiqués (5,6). Le projet MIND-IT étudie si l'historique des messages électroniques permet de voir une telle évolution pour tout un chacun, en mettant à profit les données acquises rétrospectivement dans la vie de tous les jours.

Pour réaliser cette étude, une équipe interdisciplinaire s'est formée impliquant plusieurs unités de recherche de l'UCLouvain : des chercheurs de l'Institut des Neurosciences, spécialistes de la maladie d'Alzheimer, et neurologues aux Cliniques universitaires Saint-Luc ; et des linguistes, spécialisés dans la communication électronique et le traitement automatique des langues.

Dans un premier temps, des personnes âgées de plus de 50 ans ayant la maladie d'Alzheimer, ainsi que des volontaires cliniquement normaux du même âge, sont recrutés pour

faire don de l'historique de leurs messages électroniques.<sup>1</sup> Ensuite, ces messages sont utilisés pour apprendre, grâce à l'intelligence artificielle, quelles sont les manifestations linguistiques d'une maladie d'Alzheimer qui se développe par rapport à une population de contrôle. L'objectif de cette étape est de développer un outil de détection qui fasse la différence entre ces deux groupes. Le défi est de détecter automatiquement les signes de la maladie d'Alzheimer et de déterminer quels paramètres linguistiques se modifient le plus tôt avant le diagnostic ; afin que dans un second temps, il puisse dépister des individus à risque, avant le diagnostic. Si cet outil s'avère efficace, il pourrait être utilisé pour proposer des examens médicaux aux personnes à risque, comme la ponction lombaire ou le PET-scanner, et éventuellement entrer dans des essais cliniques préventifs. Le but de MIND-IT est ainsi de permettre le dépistage préclinique, en évitant de faire subir des interventions à des personnes ne présentant aucune pathologie.

1 La phase de recrutement est toujours en cours, pour participer, contactez [louise-amélie.cougnon@uclouvain.be](mailto:louise-amélie.cougnon@uclouvain.be)

## RÉFÉRENCES

- Meldolesi, J. Alzheimer's disease: Key developments support promising perspectives for therapy. *Pharm Res.* 2019; 104316.
- Bayart JL, Hanseeuw B, Ivanoiu A, Van Pesch V. Analytical and clinical performances of the automated Lumipulse cerebrospinal fluid Aβ<sub>42</sub> and T-Tau assays for Alzheimer's disease diagnosis. *J Neurol.* 2019; 1-8.
- Hanseeuw BJ, Betensky RA, Jacobs HI, Schultz AP, Sepulcre J, Becker JA, *et al.* Association of amyloid and tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: A longitudinal study. *JAMA Neurology.* 2019.
- Fraser KC, Meltzer JA, Rudzicz F. Linguistic features identify Alzheimer's disease in narrative speech. *J Alzheimers Dis.* (2016). 49(2), 407-422.
- Kernot D, Bossomaier T, Bradbury R. The stylometric impacts of ageing and life events on identity. *J Quantitative Linguistics.* 2019; 26(1), 1-21.
- Marckx S, Verhoeven B, Daelemans W. The Claus case: exploring the use of propositional idea density for Alzheimer detection. *Computational Linguistics in the Netherlands Journal.* 2018; 8, 66-82.

## Utilisation de l'échographie dans les polyneuropathies

Nicolas Dubuisson

Ces dernières années, suite à l'apparition sur le marché de nouvelles sondes électroniques à haute résolution et large bande de fréquence, permettant de visualiser le nerf de façon très précise, l'utilisation de l'échographie nerveuse a pris une nouvelle dimension.

Alors qu'au départ, son usage était essentiellement limité à l'évaluation des syndromes canaux (syndrome du canal carpien, ...), des neuropathies traumatiques, des tumeurs nerveuses, et à l'aide aux interventions (infiltrations

ou anesthésies locales). L'échographie est maintenant démontrée comme étant très utile dans la mise au point des polyneuropathies.

Les polyneuropathies sont des pathologies fréquentes, atteignant de 5,5 à 13.1% de la population générale (1) et leur diagnostic repose essentiellement sur l'examen clinique associé à une biologie sanguine et à une électromyographie (2).



Elles peuvent être séparées en deux catégories principales, celles d'origine héréditaires et les polyneuropathies inflammatoires (3).

Dans le domaine échographique, la polyneuropathie héréditaire la plus étudiée est la maladie de Charcot-Marie Tooth de type 1a (CMT1a) causée par une duplication du gène PMP 22, pour laquelle l'échographie nerveuse montre un pattern tout à fait spécifique avec un élargissement homogène et diffus de l'ensemble des nerfs étudiés.

Il existe également un élargissement nerveux, mais beaucoup moins marqué, pour d'autres types de neuropathies héréditaires comme CMTX, CMT2, CMT1b et CMT1c. La neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP) montre un élargissement typique aux sites de compression habituels (coude, tête de la fibula, canal carpien) (4).

Pour ce qui est des polyneuropathies inflammatoires, la plus étudiée est la Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) qui est caractérisée par une atteinte sensitivo-motrice progressive proximale et distale affectant les 4 membres (forme typique). Un patient souffrant de CIDP présente typiquement un élargissement de la partie proximale des nerfs des membres supérieurs et du plexus brachial.

L'échographie nerveuse a deux rôles très importants dans cette pathologie car elle permet d'une part, de renforcer le diagnostic (en association avec l'EMG) et d'autre part d'effectuer un monitoring thérapeutique. Le diamètre des nerfs diminuant si le traitement immunomodulateur est

efficace (5). Ce même pattern est également retrouvé dans deux autres types de neuropathies inflammatoires, les neuropathies associées à une gammopathie monoclonale à IgM et les neuropathies motrices multifocales (MMN) (6). Les MMN sont des neuropathies purement motrices typiquement asymétriques, d'évolution progressive et pouvant être difficilement différenciables de certaines formes de sclérose latérale amyotrophique focale (SLA). Finalement les neuropathies vasculitiques présentent également des images caractéristiques à l'échographie nerveuse avec une atteinte proximale des nerfs des membres supérieurs mais une préservation du plexus brachial (7).

En conclusion, l'échographie nerveuse, lorsqu'elle est combinée avec l'EMG et un bon examen clinique, a pris une place importante dans la mise au point des neuropathies héréditaires et inflammatoires. En effet, l'association de l'échographie à l'EMG renforce la sensibilité et la spécificité des deux tests pris séparément, permettant avec plus de certitude d'établir un diagnostic. Ensuite elle permet de réaliser des screenings rapides et non douloureux dans les suspicions de neuropathies héréditaires. Finalement, elle facilite le diagnostic différentiel entre les neuropathies traitables (MMN, CIDP) et non traitables (SLA, polyneuropathie axonale chronique).

Il s'agit donc d'une technique prometteuse, mais pour laquelle des études à plus large échelle et étudiant d'autres types de neuropathies sont recommandées.

## RÉFÉRENCES

1. Hanewinkel R, Drenth J, van Oijen M, *et al.* Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016; 87(18):1892–1898.
2. England JD, Gronseth GS, Franklin G, *et al.* Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PMR*. 2009; 1(1):5–13.
3. Telleman JA, Grimm A, Goedee S, Visser LH, Zaidman CM. Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2018; 57(5):716–728.
4. Padua L, Coraci D, Lucchetta M, *et al.* Different nerve ultrasound patterns in charcot-marie-tooth types and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve*. 2018; 57(1):E18–E23.
5. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk J-TH, *et al.* Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2017; 88(2):143–151.
6. Breiner A, Ebadi H, Bril V, Barnett C, Katzberg HD. Ultrasound in Multifocal Motor Neuropathy: Clinical and Electrophysiological Correlations. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2019; 20(4):165–172.
7. Goedee HS, Stephan Goedee H, van der Pol WL, *et al.* Nerve sonography to detect peripheral nerve involvement in vasculitis syndromes. *Neurology: Clinical Practice*. 2016; 6(4):293–303. Available at: <http://dx.doi.org/10.1212/cpj.0000000000000258>.

# INNOVATIONS 2019 EN ONCO-GYNÉCOLOGIE PELVIENNE

2018 et 2019 ont été des années prolifiques pour l'oncologie gynécologique pelvienne et, en particulier, les cancers de l'ovaire en termes de résultats de larges études prospectives randomisées. La première, parue dans le NEJM en Janvier 2018 par Van Driel *et al.* montre pour la première fois un bénéfice de la Chimiothérapie Hyperthermique IntraPéritonéale (CHIP) dans la prise en charge initiale des cancers avancés de l'ovaire ; bénéfice tant en termes de survie sans maladie que de survie globale sans pour autant augmenter de manière significative la morbi-mortalité de la chirurgie. La deuxième, parue également dans le NEJM en décembre 2018, montre le bénéfice incontestable des inhibiteurs de PARP (Olaparib) dans la prise en charge initiale des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire et ayant une mutation BRCA 1 ou 2. La troisième, parue en Février 2019 par Harter *et al.*, montre de manière assez surprenante que la lymphadenectomie systématique lors de la chirurgie de cytoréduction d'un cancer avancé de l'ovaire (Stade IIB-IV) n'apportait aucun bénéfice en termes de survie sans maladie et de survie globale, même dans le groupe ayant bénéficié de lymphadenectomie, la moitié des patientes avaient une atteinte ganglionnaire.

Enfin en septembre 2019, deux autres inhibiteurs de PARP testés dans la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire confirment leur intérêt indiscutable.

*Mathieu Luyckx<sup>1,2,4</sup>, Violette Warzée<sup>1</sup>, Jean-François Baurain<sup>3,4</sup>, Filomena Mazzeo<sup>3,4</sup>, Jean-Luc Squifflet<sup>1</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Cancer de l'ovaire, CHIP, inhibiteur PARP, lymphadenectomie

## Innovations in pelvic gynecological oncology

The last two years have been prolific in pelvic gynecologic oncology, particularly for ovarian cancer, considering the results of large prospective randomized studies. The first, published in the NEJM by Van Driel *et al.* in January 2018, revealed for the first time the benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the initial management of advanced ovarian cancers. These benefits involved both disease-free survival and overall survival without significantly increasing the surgery's morbi-mortality. The second, also published in the NEJM in December 2018, demonstrated the undeniable benefits of PARP inhibitors (Olaparib) in the initial management of patients with advanced ovarian cancer carrying a BRCA 1 or 2 mutation. The third study, published in February 2019 by Harter *et al.*, showed quite surprisingly that routine lymphadenectomy during cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer (Stage IIB-IV) did not provide any benefits in terms of disease-free survival and overall survival. Even in the lymphadenectomy group, half of the patients exhibited lymphnode involvement. Finally, in September 2019, for two other PARP inhibitors tested in the initial management of advanced ovarian cancer, their indisputable usefulness was confirmed.

### KEY WORDS

Ovarian cancer, HIPEC, PARP inhibitors, lymphadenectomy

## SOMMAIRE

**Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) dans les cancers avancés de l'ovaire**

*Mathieu Luyckx, Jean-François Baurain, Filomena Mazzeo, Jean-Luc Squifflet*

**Place de la lymphadénectomie dans le cancer de l'ovaire**

*Mathieu Luyckx, Jean-Luc Squifflet*

**Inhibiteur PARP en première ligne des cancers avancés de l'ovaire**

*Violette Warzée, Mathieu Luyckx*

## AFFILIATIONS

1. Service de gynécologie et Andrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
2. TIL'S group, Institut de Duve, UCLouvain Bruxelles
3. Service d'oncologie médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
4. Board Onco-Gynécologie pelvienne, Institut Roi Albert II, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Dr Mathieu Luyckx  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de gynécologie et Andrologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Chimiothérapie hyperthermique intrapéritoneale (CHIP) dans les cancers avancés de l'ovaire

Mathieu Luyckx, Jean-Francois Baurain, Filomena Mazzeo, Jean-Luc Squifflet

## INTRODUCTION ET RATIONNEL

Le cancer de l'ovaire est un cancer rare, touchant en Belgique quelque 752 femmes par an (source Fondation contre le Cancer). Cependant il reste un cancer au pronostic sombre avec seulement 45% de survie à 5 ans.

Cela s'explique par quelques éléments particuliers liés à ce cancer et à son organe d'origine : l'ovaire n'ayant pas de capsule pour pouvoir jouer son rôle de « libérateur mensuel de cellules reproductrices », entendez l'ovulation, lorsque des cellules tumorales se développent à sa surface (cancers épithéliaux de l'ovaire, 80 % des cancers de l'ovaire) elles tombent directement dans le cul-de-sac de Douglas et sont emportées par le flux péritonéal pour se déposer progressivement partout dans l'abdomen sous forme de carcinomatose péritonéale. C'est à ce stade que la patiente deviendra symptomatique suite à la perturbation du flux péritonéal par cette dite carcinomatose qui entraînera l'apparition d'ascite. Son traitement consiste en une chirurgie de « cytoréduction complète » emportant tous les nodules visibles sur le péritoine et les différents organes abdominaux, combinée à une chimiothérapie à base de Carboplatine et Paclitaxel. La séquence de traitement dépend du stade et/ou de la quantité de maladie

péritonéale présente au départ ; soit la chirurgie est faisable avec possibilité de résidu nul en fin d'intervention et elle est réalisée, suivie de 6 cycles de chimiothérapie, soit la maladie péritonéale est trop importante risquant de ne pas pouvoir obtenir un résidu nul en fin d'intervention, alors la chimiothérapie est donnée en tout ou en partie, avant la chirurgie pour la rendre faisable.

Malheureusement, malgré une amélioration des traitements chirurgicaux et la grande efficacité du doublet de chimiothérapie, beaucoup de patientes récidivent et dans 80% des cas, dans le péritoine. Plusieurs stratégies ont donc été développées pour essayer d'améliorer le pronostic de ces patientes.

La CHIP ou Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale consiste en fin de chirurgie de cytoréduction pour un cancer de l'ovaire, entre autres, à introduire directement dans l'abdomen une solution chauffée entre 40 et 43°C contenant un agent cytostatique. Il existe deux techniques : à ventre ouvert (Colysée) ou à ventre fermé, qui donne globalement des résultats similaires (1).

## Chiffres du cancer de l'ovaire en Belgique – source Fondation contre le Cancer

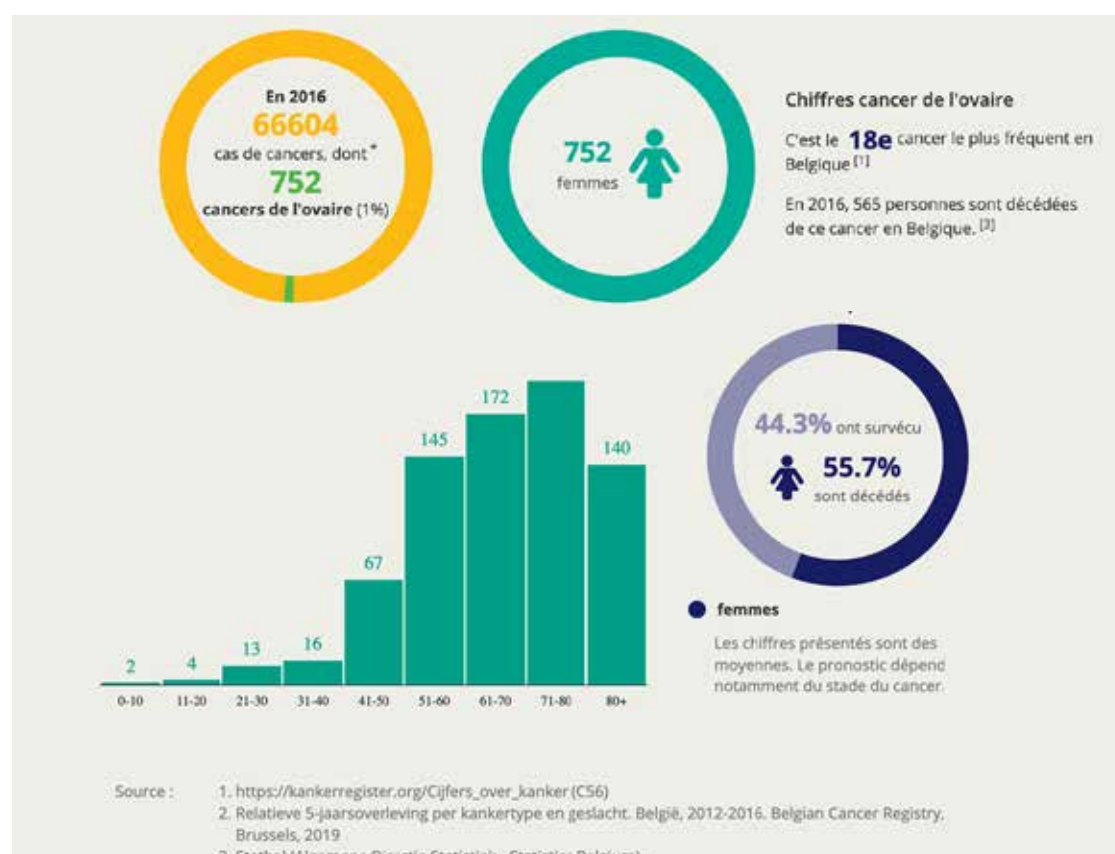
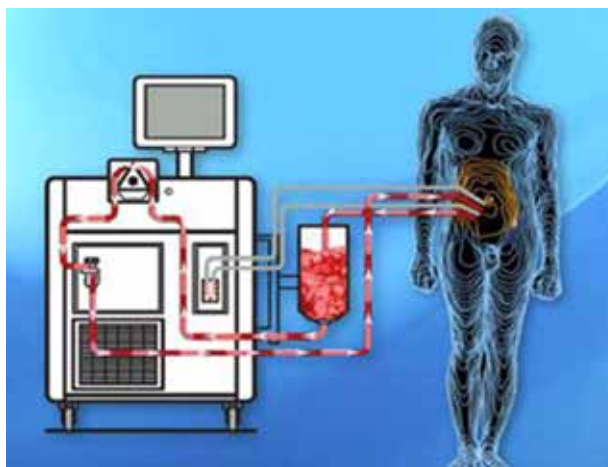


Figure 1. Schéma du circuit de CHIP



En fin de procédure, l'abdomen est « vidé » de son liquide contenant la chimio et des drains de gros calibre sont laissés en place pour permettre une évacuation complète.

Il existe un rationnel évident pour utiliser cette technique dans le cancer de l'ovaire : étant une maladie principalement péritonéale, il paraît logique de détruire la maladie microscopique résiduelle par une chimiothérapie intra-péritonéale (IP).

Initialement la chimiothérapie adjuvante (après la chirurgie) a été administrée en IP pour essayer d'augmenter l'efficacité des traitements de chimiothérapie dans les cancers avancés de l'ovaire avec des résultats encourageants et maintenus au long terme (2) ; cependant, l'administration IP était difficile techniquement avec beaucoup de problèmes avec le cathéter d'administration, les adhérences post opératoires, etc ... par la suite, une revue Cochrane de 2016 a revu les résultats des différentes études réalisées avec la chimiothérapie IP en adjuvant, ne montrant plus de bénéfice (3). L'IP n'ayant jamais vraiment décollé pour ces lourdes difficultés techniques est dès lors tombé en désuétude.

L'administration peropératoire avec une hyperthermie serait peut-être alors la solution, l'hyperthermie, en tant que telle, ayant un effet cytotoxique et influence la pénétrance

de la drogue dans les tissus (4). C'est d'ailleurs une technique validée et utilisée depuis de nombreuses années pour les maladies péritonéales de type pseudomyxome péritonéal et les mésothéliomes (5). Dans les cancers de l'ovaire, maladie péritonéale par excellence, beaucoup d'équipes ont essayé et publié de petites séries très hétérogènes en termes de produits utilisés, de temps d'exposition, de température, de technique... avec des résultats hétérogènes et également une toxicité importante du Cisplatine sur les reins (0-7% d'insuffisance rénale terminale).

Un essai prospectif a été publié mais dont la méthodologie est tellement contestable qu'il est actuellement clairement reconnu que les résultats ne sont pas à considérés comme pertinents (6).

### PUBLICATION DU PREMIER ESSAI PROSPECTIF RANDOMISÉ DE QUALITÉ EN 2018

Dans le NEJM paraît en 2018 l'essai de van Driel *et al.* (7) qui va, pour la première fois, fournir des données prospectives randomisées de qualité avec un protocole clair pour la CHIP.

Il s'agit d'un essai multicentrique mené en Hollande et en Belgique, randomisant 245 patientes entre 2007 et 2016 atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade IIIc et ayant reçu 3 cycles de chimiothérapie néoadjuvante pour maladie non résecable au départ. Ci-dessous le design de l'étude.

Les groupes sont bien balancés, sans différence significative entre les caractéristiques des patientes dans les deux bras. Le protocole de CHIP utilise le Cisplatine à la dose de 100mg/m<sup>2</sup>, avec hyperthermie à 40°C pendant 1h30 (avec 30 minutes de temps de chauffe pour atteindre les 40°C) et administration concomitante d'un néphroprotectant par voie intra-veineuse, le Thiosulfate de Sodium, avec bolus initial et administration dans les 6 heures suivantes.

Les résultats montrent un bénéfice tant en survie sans maladie (Disease free survival (DFS)) qu'en survie globale (Overall survival (OS)) de la CHIP par rapport au traitement standard.

Figure 2. Design de l'essai van Driel *et al.* (7)

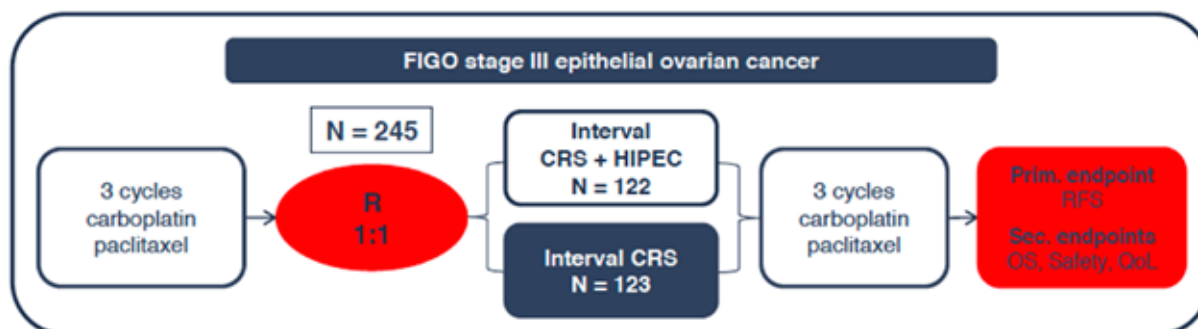
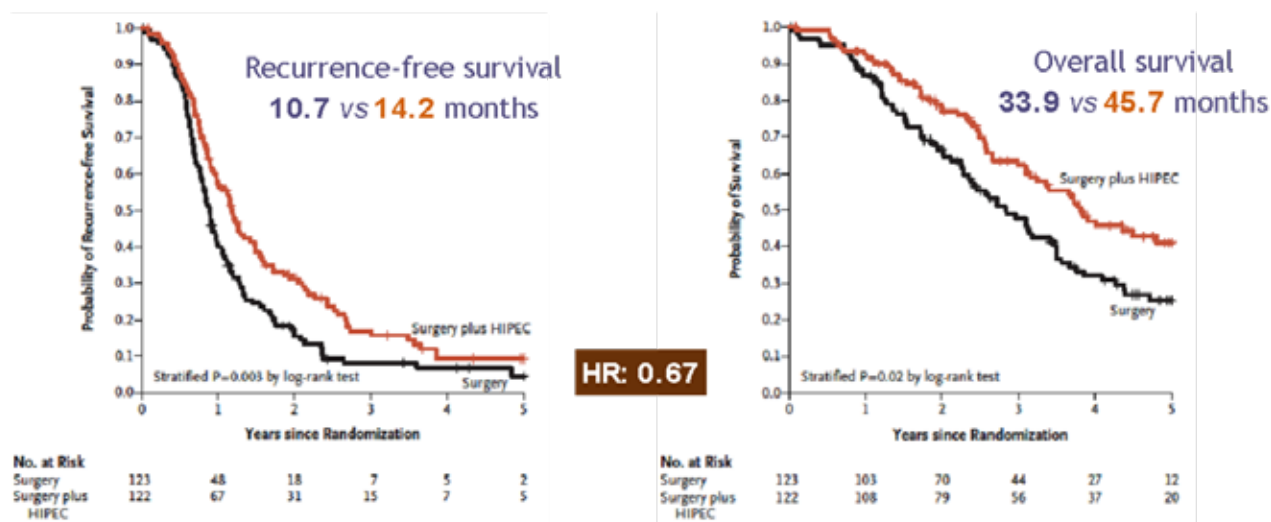




Figure 3. Résultats en DFS (à gauche) et OS (à droite) de l'essai van Driel *et al.*(7), montrant un bénéfice significatif de la CHIP par rapport au traitement standard.



De plus, il n'est pas démontré dans cet essai de morbidité surajoutée, en dehors d'un nombre plus important de stomies de protection dans le groupe CHIP. Les conclusions des auteurs sont que la CHIP apporte un bénéfice en termes de DFS et d'OS pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire initialement non résécable, opérées après 3 cures de chimiothérapie, sans entraîner une morbidité additionnelle significative, ni d'altération significative de la qualité de vie des patientes. La toxicité rénale de grade 3 ou plus est inférieure à 1%.

Suite à la sortie de cet article, de nombreuses critiques ont émané de la communauté onco-gynécologique, parmi lesquelles :

- critères de sélection des patientes pour être envoyées en chimiothérapie néoadjuvante pas clairs ;
- recrutement long et certains centres ont un recrutement très/trop bas amenant au questionnement par rapport à l'expertise du centre/des chirurgiens dans la prise en charge des cancers de l'ovaire ;
- randomisation sensée être faite en peropératoire, mais pour 25% des patientes, randomisation avant le début de la chirurgie, avec potentiel biais sur la chirurgie pratiquée ;
- pas de différence significative en termes de morbidité mais les chiffres absolus de complications dans le groupe CHIP sont nettement supérieurs.

Parallèlement, en carcinomatose pour cancer colorectal, qui avait initialement montré un bénéfice de la CHIP par rapport à la chirurgie seule, présentation des résultats de l'essai PRODIGE 7, qui randomise CHIP vs. chirurgie seule dans le cadre de cancers colorectaux en carcinomatose, qui ne montre aucune différence significative entre les deux groupes.

Enfin vu la petite taille de l'essai de van Driel *et al.*, le consensus de recommandations de l'ESMO-ESGO pour la prise en charge des cancers de l'ovaire ne recommande pas la CHIP lors de la chirurgie des cancers de l'ovaire en dehors d'essais cliniques (8).

Deux essais prospectifs sont en cours, OVHIPEC-2 par l'équipe de van Driel (Netherlands Cancer Institute) qui inclut et randomise entre CHIP vs. simple chirurgie les patientes opérées sans chimiothérapie néoadjuvante (chirurgie « première ») et l'essai CHIPPI par le Centre Oscar Lambret à Lille (PI F Narducci), qui randomise CHIP versus standard quel que soit le timing de la chirurgie (Première, post 3 cures de Chimiothérapie ou de « clôture »).

## CONCLUSION

La CHIP reste une technique intéressante en théorie pour les maladies oncologiques à localisation péritonéale et, pour la première fois, dans les cancers de l'ovaire, il a été démontré prospectivement un bénéfice en DFS et OS. Cependant l'étude étant de petite taille et présentant certains biais potentiels, les sociétés scientifiques européennes ne la recommandent pas en routine clinique mais encouragent son utilisation uniquement dans le cadre d'étude clinique.

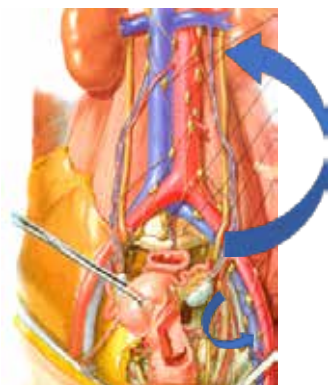
Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, depuis Septembre 2019 est ouvert l'essai CHIPI, en collaboration avec le centre Oscar Lambret de Lille (PI : Prof F NARDUCCI), évaluant l'utilisation de la CHIP lors de la prise en charge des cancers avancés de l'ovaire, tant en chirurgie première (avant toute chimio) que lors d'une chirurgie d'intervalle ou de clôture (au milieu ou à la fin d'un traitement de chimiothérapie néoadjuvante).

### INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire a pour voie de dissémination principale le péritoine mais également, une dissémination lymphatique, comme la majorité des tumeurs solides. En effet, on retrouve dans des études rétrospectives des taux d'atteinte ganglionnaire allant de 44-53% tous stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) confondus (stadification propre à la pathologie gynécologique, des stades I à IV) (9). Lors de la chirurgie de cytoréduction pour le cancer de l'ovaire, le but est d'atteindre la résection de toutes les lésions macroscopiquement visibles dans le péritoine et vu les taux importants d'atteinte ganglionnaire, il paraissait logique de réaliser une exérèse des ganglions. Beaucoup d'études rétrospectives ont montré une amélioration du pronostic de la maladie chez les patientes qui avaient bénéficié d'une lymphadénectomie complète (10,11,12). Une seule étude prospective n'avait pas montré de bénéfice à la lymphadénectomie mais elle comparait des lymphadénectomies complètes à des chirurgies de « débarras » des grosses adénopathies chez des patientes qui avaient encore des résidus tumoraux centimétriques, facteur majeur de pronostic de la maladie (13).

L'anatomie et particulièrement l'embryogénèse des ovaires (développement des gonades dans l'abdomen qui descendent ensuite dans le pelvis) induit que le drainage lymphatique se fait soit vers le pelvis via les vaisseaux utéro-ovariens, soit vers la région lombo-aortique via les vaisseaux ovariens, naissant de l'aorte se jetant dans la veine cave inférieure et veine rénale gauche (Figure 1). Il est donc nécessaire pour faire un curage complet des zones de drainage des ovaires, de réaliser un curage pelvien et lombo aortique complet (jusqu'aux vaisseaux rénaux), emportant un nombre important de ganglions (40-90 ganglions en moyenne – expérience CUSL), pouvant entraîner des complications (lymphocèle et lymphœdème des membres inférieurs entre autres) ayant au final un impact parfois important sur la qualité de vie de ces patientes, rarement évalué dans les études anciennes.

Figure 1. Anatomie vasculaire et lymphatique de l'ovaire (From Netter Atlas of Anatomy)



Sur le peu d'évidence scientifique à notre disposition, beaucoup d'équipes continuaient à pratiquer les lymphadénectomies systématiques en cas de chirurgie péritonéale complète lors de la chirurgie des cancers avancés de l'ovaire.

### L'ÉTUDE LION (LYMPHADENECTOMY IN OVARIAN NEOPLASM) : L'ÉVIDENCE SURPRENANTE

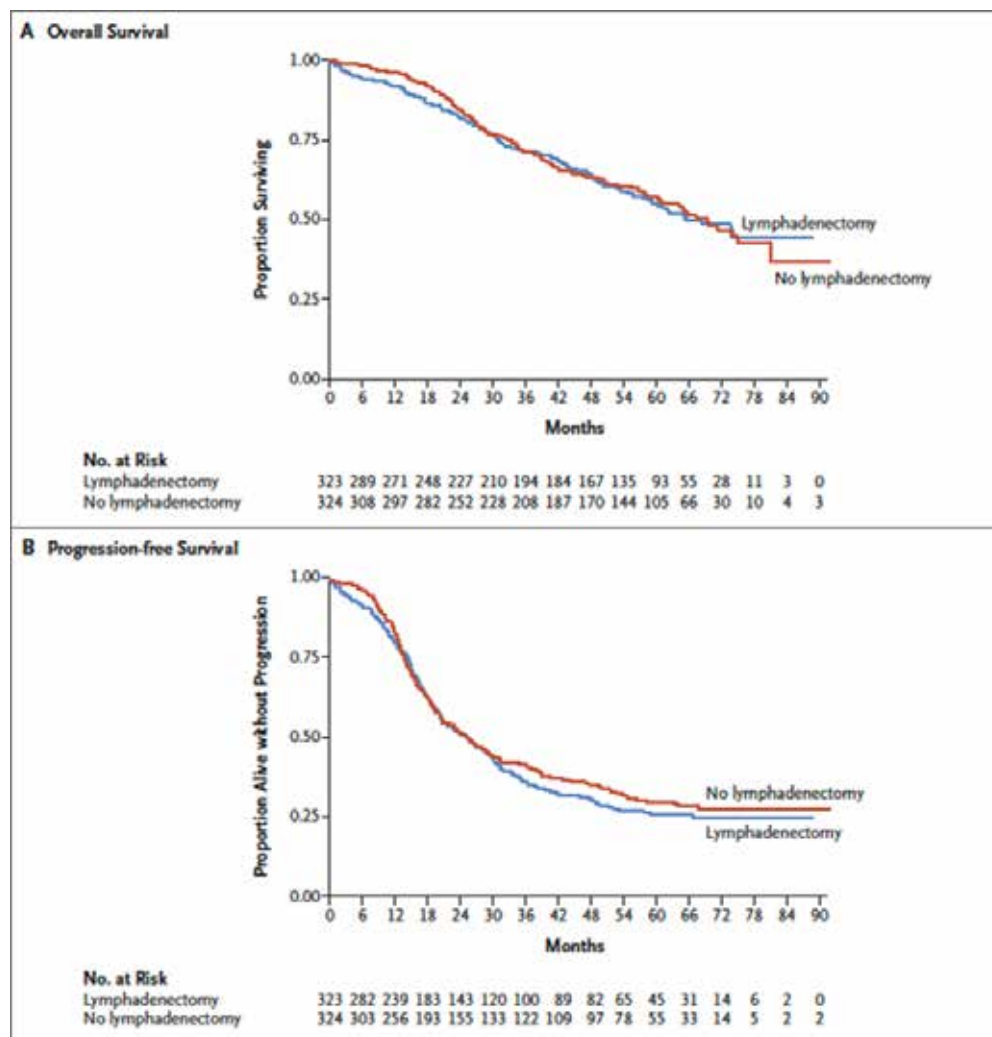
Dans ce contexte d'indication floue des lymphadénectomies dans les cancers avancés de l'ovaire, l'équipe allemande de Essen (Ph Harter, A Dubois, *et al.*), équipe reconnue internationalement pour la qualité et la radicalité de sa chirurgie en oncologie pelvienne, a monté un essai randomisé incluant les patientes suivantes : patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire (stade II-IV selon FIGO), n'ayant pas d'adénopathie visible au bilan pré-opératoire, bénéficiant d'une chirurgie de cytoréduction complète (CC0, pas de résidus visibles en fin de chirurgie) première (avant tout traitement de chimiothérapie) ET n'ayant pas d'adénopathie mise en évidence lors de la chirurgie (exploration des aires ganglionnaires indispensable !!). Elles étaient alors randomisées en per-opératoire, pour s'assurer de remplir ces critères stricts pour que la population soit la plus homogène possible, entre lymphadénectomie complète versus pas de geste ganglionnaire.

Les résultats sont parus dans le NEJM en Février 2019 (14). Ils ont screené 1895 patientes, dont 650 (34,3%) ont rempli tous les critères jusqu'en per-opératoire ; 3 furent exclues permettant d'avoir 647 patientes randomisées ; 323 dans le groupe lymphadénectomie et 324 dans le groupe sans lymphadénectomie. Vu la randomisation per-opératoire, les groupes sont bien balancés en termes de caractéristiques cliniques, de type de maladie, d'extension chirurgicale.

L'analyse de survie et de survie sans maladie **ne montre aucune différence entre les deux groupes**, mais un allongement du temps opératoire, une augmentation des saignements et de complications post-opératoires allant jusqu'au décès dans le groupe lymphadénectomie,

Les auteurs concluent donc logiquement qu'il n'y a plus de place pour une lymphadénectomie systématique chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire pour autant qu'il n'y ait pas d'adénopathies mises en évidence au bilan pré-et per-opératoire.

Figure 2. (from P Harter *et al.* N Engl J Med. 2019;380(9):822-832) DFS and OS de l'étude LION



## CONCLUSION

Vu la qualité, tant statistique de l'étude que des chirurgies pratiquées (nombre moyen de ganglions prélevés : 57 – taux de chirurgie complète 99%), ces résultats sont indiscutables et sonnent le glas de la lymphadénectomie systématique dans le cancer avancé de l'ovaire.

Il reste cependant important de signaler qu'elle garde une place dans les cancers apparemment débutants (stade I), afin de ne pas méconnaître une adénopathie positive qui ferait alors passer la maladie d'un stade I à un stade III, ayant bien entendu un impact majeur sur le traitement adjuvant, et également en cas de maladie ganglionnaire détectée en pré- ou per-opératoire afin de ne pas laisser en place une maladie résiduelle évidente, tout à fait à l'opposé de la philosophie qui prime dans la chirurgie du cancer de l'ovaire, à savoir, l'absence de résidu tumoral visible.

Il reste important de noter également qu'une exploration complète des aires ganglionnaires per-opératoire est indispensable pour ne pas méconnaître d'adénopathie ; cette exploration est plus qu'un simple palpé trans-péritonéal mais nécessite l'ouverture de tous les plans pour atteindre dans de bonnes conditions les aires ganglionnaires pelviennes ET Lombo-aortiques.

## INTRODUCTION

Les mutations dans les gènes codant pour des éléments clés du mécanisme recombinaison homologue (mécanisme de réparation de l'ADN) jouent un rôle important dans la carcinogenèse du cancer de l'ovaire mais sont également une cible d'intérêt pour les oncologues. Dans le cancer de l'ovaire, une mutation du gène BRCA 1/2 est identifiée dans 20 % des cas (15). Il est désormais admis que d'autres mutations mènent également à une déficience dans le mécanisme de réparation de l'ADN par recombinaison homologue. On les retrouve notamment dans 50 % des tumeurs ovariennes séreuses de haut grade (16).

L'intégrité de l'ADN est soumise en permanence à de nombreux challenges. En effet, lors de la multiplication cellulaire ou en cas d'exposition à des agents chimiques, environnementaux... l'ADN peut subir des cassures simples ou doubles brins. Une cellule doit être capable de réparer les dommages créés au sein de son noyau pour assurer sa survie. Pour y parvenir, elle fait le plus souvent appel à des mécanismes tels que l'excision de nucléotides/ de bases en cas de cassures d'un seul brin, ou encore aux recombinaisons homologues/non homologues lorsque les deux brins sont endommagés. Parmi eux, les recombinaisons homologues constituent le principal et plus fidèle moyen de réparation de l'ADN (17). En comparaison, le mécanisme de recombinaison non homologue est pourvoyeur de beaucoup plus d'erreurs, ce qui génère instabilité génomique souvent létale pour la cellule.

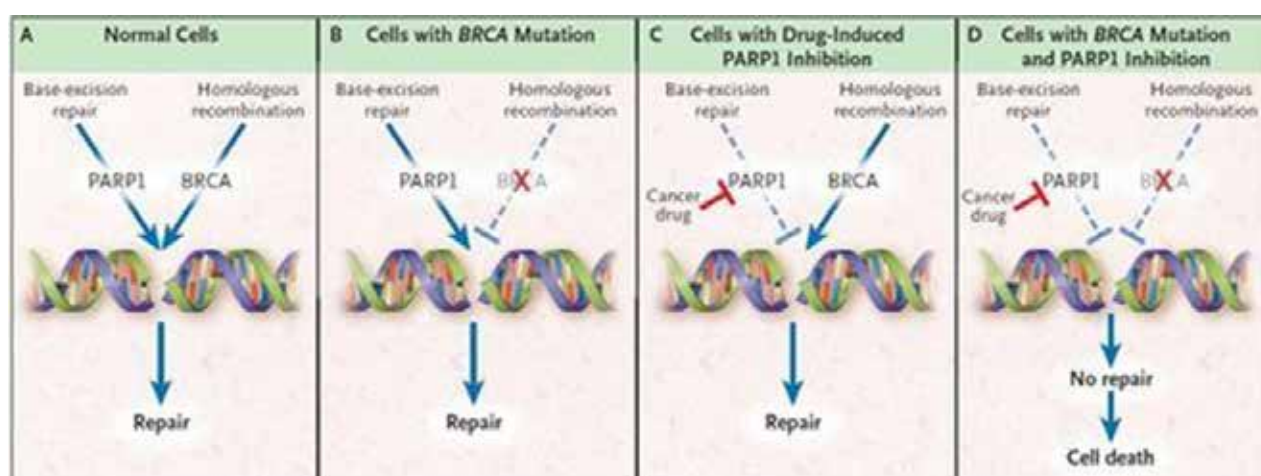
Lorsqu'un brin d'ADN est endommagé, c'est le plus souvent le mécanisme d'excision de nucléotides dans lequel sont

impliquées les protéines polyadenosine diphosphate-ribose polymérase (PARP) qui permet la restauration de la séquence. Si la réparation est empêchée par des inhibant les PARP, la cassure simple brin évolue vers une cassure double brin qui sera corrigée par le mécanisme de recombinaison homologue dont les acteurs les plus connus sont BRCA 1 et 2. Dans une cellule normale, les inhibiteurs de PARP (PARPi) sont peu délétères car un dommage à l'ADN sera pris en charge par le mécanisme de recombinaison homologue, même en cas de mutation germinale du gène BRCA. Dans une cellule tumorale BRCA mutée, dont les deux allèles BRCA sont non fonctionnels, l'inhibition des PARP mène à la mort cellulaire car la cellule ne sera plus capable de réparer son ADN en maintenant son intégrité (18).

Initialement traités à visée curative, dans les cancers de l'ovaire de stade avancé, une récurrence est objectivée dans 75 % des cas dans les 3 ans (15). La découverte de ces mutations ouvre la voie vers de potentielles cibles et permettrait d'élargir les indications des PARPi.

Deux études de phase 1 et 2 menées chez des patientes porteuses de mutations germinales BRCA1/2 avaient ouvert la voie, révélant l'activité anti-tumorale des PARPi dans le cancer de l'ovaire (16). En 2012, l'étude de phase 2 STUDY19 a démontré l'intérêt d'un PARPi en cas de récurrence d'un carcinome ovarien séreux de haut grade sensible à la chimiothérapie à base de platine. La médiane de survie sans progression (mSSP) à 4,8 mois dans le groupe contrôle se voyait presque doublée (8,4 mois) dans le groupe traité par Olaparib (hazard ratio, 0.37; 95% CI, 0.26 to 0.51; P<0.001) (16).

**Figure 1. Schéma du rôle des PARP dans les cellules normales, et dans les cellules mutées BRCA, et explications de la place des PARPi dans ces deux types cellulaires**





## LES PARPI EN PHASE III

En décembre 2018, l'étude de phase 3 SOLO-1, a permis d'étendre l'indication de ces thérapies ciblées aux cancers ovariens de stade avancés (19). Moore *et al.* ont évalué dans une étude randomisée, en double aveugle et sous contrôle placebo l'efficacité d'un traitement d'entretien par Olaparib chez des patientes porteuses d'une mutation BRCA 1/2 atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé (FIGO III - IV). Une diminution du risque de progression de la tumeur ou de décès de 70 % avait été observée dans le bras recevant l'olaparib (hazard ratio for disease progression or death, 0.30; 95% confidence interval [CI], 0.23 to 0.41;  $P < 0.001$ ). Au moment de l'interprétation des résultats la mSSP n'était pas atteinte dans le groupe Olaparib et atteignait 13,8 mois dans le groupe placebo.

En décembre 2019, les résultats de trois études de phase 3 randomisées et multicentriques publiées dans le NEJM confortent ceux obtenus dans SOLO-1.

Dans l'étude PRIMA(20), González-Martín *et al.* ont évalué l'intérêt du Niraparib comme traitement d'entretien (vs. placebo) dans la population globale et chez les patientes dont la tumeur présente un phénotype BRCA (certaines mutées BRCA et d'autre ayant des anomalies dans les mécanisme de recombinaison homologue) et enfin des patientes sans trouble de réparation de l'ADN retrouvés dans leur tumeurs. Dans la population globale, la mSSP atteint 13,8 mois chez les patientes traitées par niraparib (vs. 8,2 mois dans le groupe placebo) (hazard ratio, 0.62; 95% CI, 0.50 to 0.76;  $P < 0.001$ ). En cas de tumeurs déficientes en recombinaison homologue, la mSSP atteint 21,9 mois en cas de traitement par niraparib (vs. 10,4 mois dans le groupe placebo) (hazard ratio for disease progression or death, 0.43; 95% confidence interval [CI], 0.31 to 0.59;  $P < 0.001$ ). Cependant, même chez les patientes n'ayant pas d'anomalies retrouvée de la réparation de l'ADN dans leur tumeur, le Niraparib avait un effet significativement positif sur la DFS, ce qui est intéressant mais incomplètement compris.

L'étude VELIA-GOG3005 (15) menée par Coleman *et al.* confirme à nouveau qu'un traitement par PARPi, ici veliparib, en traitement d'entretien apporte un bénéfice en terme de survie sans progression de la maladie dans les cancers de l'ovaire à un stade avancé. L'objectif était d'évaluer l'intérêt potentiel d'un schéma concomitant Chimiothérapie/veliparib + veliparib en entretien. On évalue une diminution du risque de progression de la tumeur ou de décès de 32 % (HR = 0,68 ; IC95 : 0,56-0,83 ;  $p < 0,01$ ) dans la population globale, de 43 % (HR = 0,57 ; IC95 : 0,43-0,76 ;  $p < 0,001$ ) en cas de déficit de RH et de 56 % (HR = 0,44 ; IC95 : 0,28-0,68 ;  $p < 0,001$ ) en cas de tumeurs BRCA mutées. Par ailleurs, les résultats n'ont pas prouvé de bénéfice significatif à un traitement concomitant par chimiothérapie et veliparib, non suivi par un traitement de maintenance en comparaison à un traitement de chimiothérapie seule. Ceci suggère que le bénéfice du veliparib est lié à son utilisation en tant que traitement de maintenance et nous pousse à nous interroger sur le réel bénéfice de l'instauration d'un PARPi dès l'initiation de la chimiothérapie.

L'étude PAOLA-1(21) avait pour objectif principal l'évaluation d'un traitement d'entretien par un PARPi, l'olaparib, chez les patientes montrant une réponse partielle ou complète à un traitement par chimiothérapie combinée à un anticorps monoclonal anti-VEGF, le bevacizumab (22) dans le cancer ovarien de stade avancé. Les résultats dans la population générale et les sous-groupes étudiés montrent à nouveau une amélioration significative de la survie sans progression. Les mSSP atteignent dans la population générale 22,1 mois (vs. 16,6 mois dans le groupe placebo; HR de progression de la maladie ou décès : 0.59; 95% CI, 0.49 to 0.72;  $P < 0.001$ ), 37,2 mois en cas de tumeurs BRCA mutées (vs. 21,7 mois dans le groupe placebo; HR de progression de la maladie ou décès : 0.31; 95% CI, 0.20 to 0.47) et 37,2 mois en cas de tumeurs présentant un déficit de réparation de l'ADN par RH (vs. 17,7 mois dans le groupe placebo; HR de progression de la maladie ou décès : 0.33; 95% CI, 0.25 to 0.45) (I. Ray-Coquard, 2019).

**Tableau 1. Tableau comparatif des HR et médianes de survie sans progression dans les études SOLO1, PRIMA & VELIA/GOG-3005 et PAOLA-1**

|         |             | SOLO1 | PRIMA |      |       |        | VELIAGOG-3005 |       |       | PAOLA-1 |      |       |
|---------|-------------|-------|-------|------|-------|--------|---------------|-------|-------|---------|------|-------|
|         |             | BRCAm | ITT   | HRD  | BRCAm | BRCAwt | ITT           | HRD   | BRCAm | ITT     | HRD  | BRCAm |
| PARPi   | HR**        | 0,3   | 0,62  | 0,43 | 0,4   | 0,5    | 0,68          | 0,57  | 0,44  | 0,59    | 0,33 | 0,31  |
|         | mSSP (mois) | NA    | 13,8  | 21,9 | 22,1  | 19,6   | 23,5*         | 31,9* | 34,7* | 22,1    | 37,2 | 37,2  |
| Placebo | mSSP (mois) | 13,8  | 8,2   | 10,4 | 10,9  | 8,2    | 17,3          | 20,5  | 22    | 16,6    | 17,7 | 21,7  |

\* median progression-free survival in veliparib-throughout group

\*\* HR pour hazard ratio for disease progression or death

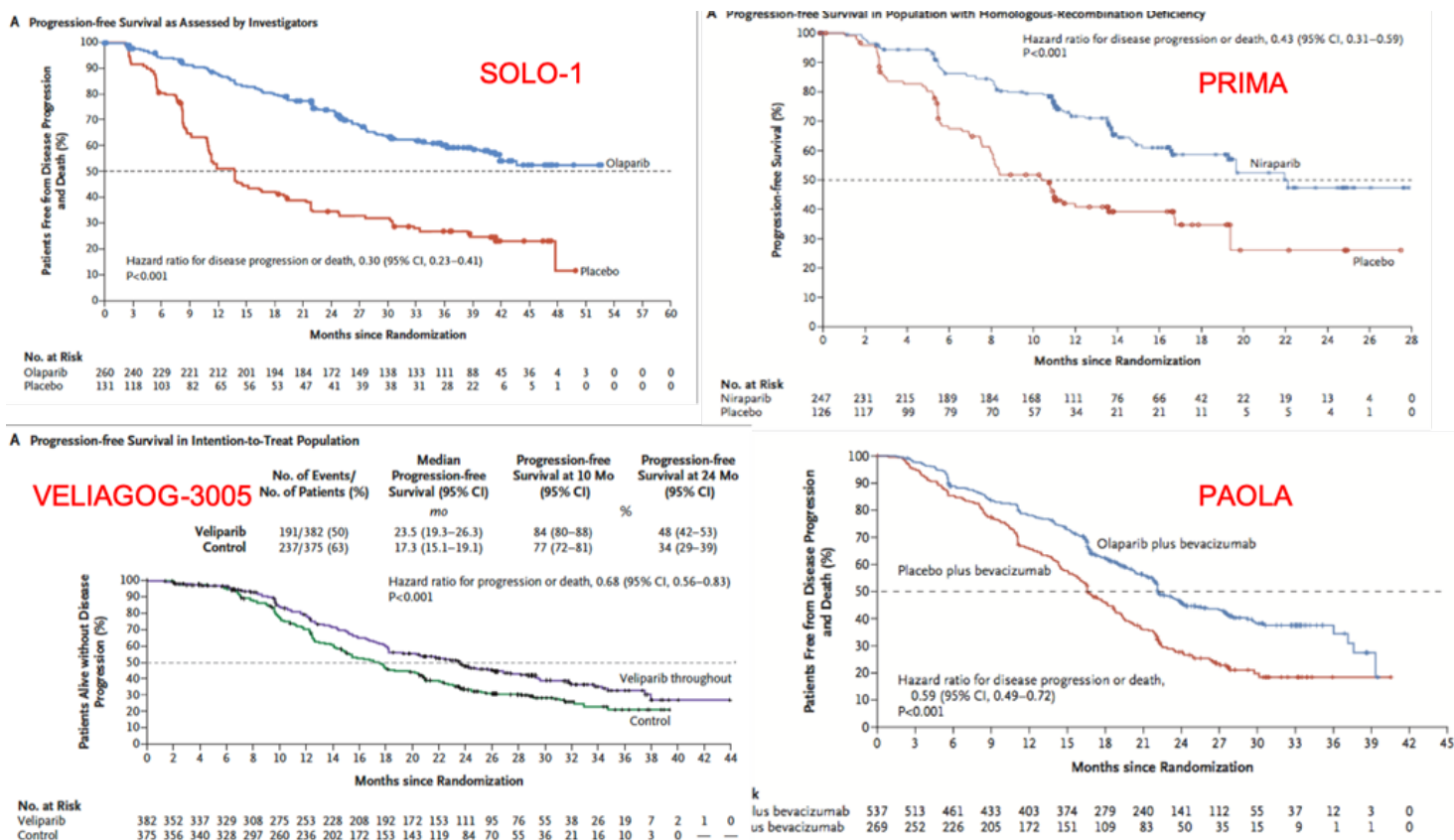
Les PARPi ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. Les plus souvent rapportés touchent le secteur digestif (nausées) et hématologique (anémie, thrombocytopenie). Le veliparib semble montrer une incidence d'effets secondaires inférieure à celle des autres PARPi. En combinaison à la chimiothérapie, l'incidence d'anémie et de thrombocytopenie est plus importante que dans le traitement par chimiothérapie seule. D'une manière générale, le profil d'effets secondaires était considéré de bas grade, et montrait un impact acceptable sur la qualité de vie des patientes. Cependant, des cas de syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës ont été rapportés en cas de traitement par Olaparib (1%) et Niraparib. Dans l'étude PAOLA-1, on note également un taux plus élevé d'hypertension, effet secondaire connu du bevacizumab. Par ailleurs, l'association d'un PARPi ne semble pas modifier le profil de toxicité du bevacizumab.

## CONCLUSIONS

Plusieurs études fiables ont démontré une amélioration significative en terme de survie sans progression du cancer de l'ovaire de stade avancé grâce à l'adjonction d'une thérapie ciblée inhibant le mécanisme PARP en traitement d'entretien. Dans les études SOLO-1, PRIMA, COG-3005 et PAOLA-1, l'analyse des sous-groupes étudiés en fonction du statut mutationnel montre un bénéfice supérieur en cas de tumeur porteuse d'une mutation BRCA par rapport à la population générale, ce qui rappelle l'intérêt de la recherche de mutations chez toute patiente atteinte d'un cancer ovarien. Cependant, il existe une réponse significative dans TOUS les sous-groupes, avec ou sans anomalies des mécanismes de réparation de l'ADN.

Au regard de ces conclusions et des résultats des différentes études évoquées ci-dessus, il semble raisonnable de proposer à toutes les patientes un traitement d'entretien par PARPi, quel que soit le profil mutationnel tumoral, le statut post-traitement associant chirurgie cytoréductive et chimiothérapie, ou encore l'administration d'un traitement par bevacizumab préalable.

Figure 2. DFS de la population ITT (Intention TO treat) des quatre études évaluant les PARPi dans les cancer avancés de l'ovaire



# RÉFÉRENCES

1. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, *et al.* Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol.* 2015;2015:610597.
2. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43.
3. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1):CD005340.
4. Strohbehn JW, Tremblay BS, Douple EB. Blood flow effects on the temperature distributions from an invasive microwave antenna array used in cancer therapy. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1982;29(9):649-661.
5. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, *et al.* Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2449-2456.
6. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, *et al.* Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1570-1575.
7. van Driel WJ, Koole SN, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1363-1364.
8. Colombo N, Sessa C, Bois AD, *et al.* ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019.
9. Harter P, Gnauert K, Hils R, *et al.* Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(6):1238-1244.
10. du Bois A, Reuss A, Harter P, *et al.* Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1733-1739.
11. Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, *et al.* Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease. *Int J Gynecol Cancer.* 1997;7(1):18-26.
12. Chan JK, Urban R, Hu JM, *et al.* The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1817-1822.
13. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, *et al.* Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):560-566.
14. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, *et al.* A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 2019;380(9):822-832.
15. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, *et al.* Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2403-2415.
16. Ledermann J, Harter P, Gourley C, *et al.* Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-1392.
17. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, *et al.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917-921.
18. Mateo J, Lord CJ, Serra V, *et al.* A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1437-1447.
19. Moore K, Colombo N, Scambia G, *et al.* Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505.
20. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, *et al.* Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-2402.
21. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, *et al.* Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-2428.
22. Wang TS, Lei W, Cui W, *et al.* A meta-analysis of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Indian J Cancer.* 2014;51 Suppl 3:e95-98.

# INNOVATIONS 2019 EN OTOLOGIE

---

Les implants cochléaires sont utilisés depuis plus de 40 ans pour les enfants et adultes profondément sourds. En Belgique, leur coût important (+/- 20.000 €) est pris en charge par l'INAMI, de manière bilatérale jusqu'à 12 ans, et unilatérale au-delà. Depuis le 1er décembre 2019, les patients atteints d'une surdité sévère (seuils auditifs à partir de 70 dB) pourront également bénéficier d'un implant.

*Anaïs Grégoire, Monique Decat, Daniele De Sisti, Naïma Deggouj*

**MOTS-CLÉS ►** Implant cochléaire, remboursement, surdité neurosensorielle

## 2019 INNOVATIONS IN OTOLOGY: extension of reimbursement criteria for cochlear implants

Cochlear implants have been used for over 40 years for deeply deaf children and adults. In Belgium, their significant cost (approximately 20,000 €) is borne by INAMI: bilaterally up to 12 years and unilaterally beyond. Since December 1, 2019, patients with severe deafness; i.e., hearing thresholds of 70dB, have also been permitted to benefit from an implant.

### KEY WORDS

Cochlear implant, reimbursement, sensorineural hearing loss

## SOMMAIRE

---

**Nouveautés 2019 en Otologie : élargissement des critères de remboursement des implants cochléaires**

## CORRESPONDANCE

---

Dr Anaïs Grégoire, MD,  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'otorhinolaryngologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles



L'implant cochléaire transforme les signaux sonores en signaux électriques, délivrés directement au niveau des fibres nerveuses auditives.

Historiquement, les implants cochléaires étaient destinés aux patients, enfants et adultes, présentant une surdité profonde bilatérale (seuils auditifs supérieurs ou égaux à 90 dB), pour lesquels les aides auditives amplificatrices n'apportaient pas de compréhension de la parole suffisante (1). En cas de surdité congénitale, l'implantation permet, dans la plupart des cas, de développer le langage oral, à condition qu'elle ait lieu pendant la « période sensitive » de plasticité cérébrale, afin de permettre le développement normal des voies auditives centrales, qui dépend de l'expérience auditive (2). Sharma *et al.* (3) ont montré, par l'étude des potentiels évoqués auditifs, que les enfants sourds congénitaux avaient plus de chance de développer, grâce à l'implant, des voies auditives centrales comparables aux enfants normo-entendants s'ils étaient implantés précocement, et en particulier avant l'âge de 3,5 ans. Au-delà de 7 ans, les chances de développement auditif normal sont quasi nulles. Ceci explique qu'un adulte présentant une surdité pré-linguale (apparue avant le développement du langage) implanté tardivement ne pourra pas développer de langage oral; l'implant lui donnera toutefois accès à la perception de signaux sonores d'alerte, tels que sonnette, alarme, circulation automobile etc.

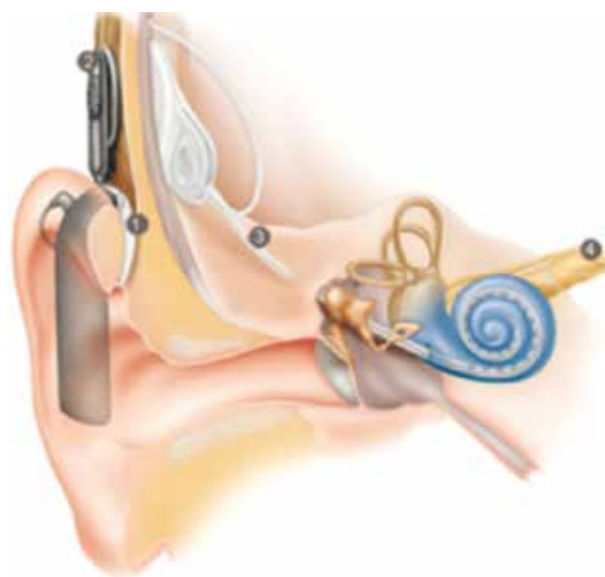
Les **résultats** des implants cochléaires par rapport aux aides auditives conventionnelles ont été largement démontrés au cours des dernières décennies. Une étude récente a publié les résultats auditifs de plus de 350 adultes présentant une surdité acquise (4). L'audition dans le calme est meilleure avec l'implant cochléaire dans 98 % des cas en comparaison avec les appareils auditifs. Pour les 2% restant, ces résultats étaient déjà très bons avec les appareils et sont comparables avec l'implant cochléaire. L'audition dans le bruit, plus représentative de notre quotidien auditif, est améliorée avec l'implant cochléaire dans tous les cas.

Depuis le 1er décembre 2019, l'INAMI octroie le remboursement de l'implant cochléaire à partir des **surdités sévères bilatérales** (seuils auditifs supérieurs ou égaux à 70 dB), bilatéralement jusqu'à 12 ans et unilatéralement au-delà. Le bénéfice d'une implantation plus précoce a récemment été publié par l'équipe de Nijmegen, qui a comparé les résultats auditifs avec implant cochléaire en fonction de l'audition préalable (5). Les résultats avec implant sont meilleurs chez les patients qui présentaient une surdité sévère plutôt que profonde au moment de l'implantation, probablement grâce à une période de privation auditive plus courte. Il est donc préférable d'implanter les patients sourds avant que leur perte auditive ne soit profonde.

Dans le contexte de nos populations occidentales vieillissantes, on peut se demander jusqu'à quel **âge** cela

« vaut la peine » de recourir à un implant cochléaire. En effet, celui-ci nécessite une intervention chirurgicale sous anesthésie générale et un entraînement logopédique hebdomadaire durant au moins un an. Sans parler du coût important pour la société. Cependant, les études montrent que la perte auditive chez les personnes âgées est associée à un risque majoré de démence, de déclin cognitif, de maladie d'Alzheimer, d'isolement social, de dépression, d'anxiété, de stress et globalement à une réduction de la qualité de vie (6). Une revue de la littérature récente confirme les effets bénéfiques de l'amplification auditive sur le handicap auditif bien sûr, mais également sur la dépression, les compétences cognitives, la communication et la qualité de vie (7). En ce qui concerne les résultats auditifs avec implant chez les personnes âgées, une étude rétrospective réalisée dans notre centre en 2016 montre qu'il n'y a pas de différence en termes de compréhension de la parole un an après la mise en place de l'implant cochléaire entre les patients âgés de plus de 70 ans comparés aux patients plus jeunes (8).

En conclusion, le traitement de la surdité, en particulier quand celle-ci est sévère, est primordial, afin de permettre aux enfants de développer un langage oral, et aux adultes de communiquer efficacement, de diminuer le risque d'isolement social et de déclin cognitif dans notre population vieillissante. L'élargissement du remboursement des implants cochléaires aux surdités sévères va permettre de prendre en charge plus rapidement et plus efficacement les patients. Les implants cochléaires sont un traitement de plus en plus accessible, dont les indications ne cessent de s'élargir, par exemple aux surdités unilatérales.



1. Lenarz T. Cochlear implant – state of the art. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 16: Doc04. Published online 2018 Feb 19. doi: 10.3205/cto000143. PMID: 29503669
2. Sharma A, Glick H, Deeves E, Duncan E. The P1 biomarker for assessing cortical maturation in pediatric hearing loss: a review. *Otorinolaringologia.* 2015 Dec;65(4):103-114.
3. Sharma A, Dorman MF, Spahr AJ. Rapid development of cortical auditory evoked potentials after early cochlear implantation. *Neuroreport.* 2002 Jul 19;13(10):1365-8.
4. Snel-Bongers, Jorien & Netten, Anouk & Boermans, Peter-Paul & Rotteveel, Liselotte & Briare, Jeroen & Frijns, Johan. (2018). Evidence-Based Inclusion Criteria for Cochlear Implantation in Patients With Postlingual Deafness. *Ear and Hearing.* 39. 1. 10.1097/AUD.0000000000000568.
5. Huinck W, Mylanus E, Snik A. Expanding unilateral cochlear implantation criteria for adults with bilateral acquired severe sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 May;276(5):1313-1320. doi: 10.1007/s00405-019-05358-z. Epub 2019 Feb 27.
6. Jayakody DM, Almeida O, Speelman C, Bennett R, Moyle T, Yiannos J, Friedland P. Association between speech and high-frequency hearing loss and depression, anxiety and stress in older adults. *Maturitas.* 2018 Apr;110:86-91. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.02.002. Epub 2018 Feb 7.
7. Jafari Z, Kolb B, Mohajerani MH. Age-related hearing loss and tinnitus, dementia risk, and auditory amplification outcomes. *Ageing Res Rev.* 2019 Dec;56:100963. doi: 10.1016/j.arr.2019.100963. Epub 2019 Sep 23.
8. Hiel AL, Gerard JM, Decat M, Deggouj N. Is age a limiting factor for adaptation to cochlear implant? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Sep;273(9):2495-502. doi: 10.1007/s00405-015-3849-5. Epub 2015 Dec 16.
9. Paque, K, *et al.* Discontinuation of medications at the end of life: A population study in Belgium, based on linked administrative databases. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(4): 827-837.
10. Lavan AH, *et al.* STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing.* 2017; 46(4): 600-607.



DR. GABRIELLE  
**CREMER**  
**CONSULTING**

## MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

## MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

## MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE**  
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

**INFO@CREMERCONSULTING.COM**

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg  
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40  
[www.cremerconsulting.com](http://www.cremerconsulting.com)

 **CREMERCONSULTINGSARL**

# “I’VE GOT SEVERE ASTHMA AND MY LIFE BACK”

Jenna, 26, prescribed Nucala ▼ (mepolizumab) since June 2016

Nucala is generally well tolerated. In clinical trials, Nucala had a similar incidence of adverse events vs. placebo with the exception of injection site reactions (8% vs. 3%), which occurred mainly within the first three injections<sup>3</sup>



**ABRIDGED SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS** Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. ▼ 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. See section “Undesirable effects” for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen - EU/1/15/1043/003 1 pre-filled pen, EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack). Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe - EU/1/15/1043/005 1 pre-filled syringe, EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) pre-filled syringes (multipack). Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older. **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma. **Posology Adults and adolescents aged 12 years and over** The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient’s disease severity and level of control of exacerbations. **Special populations. Elderly patients** No dose adjustment is required for elderly patients. **Renal and hepatic impairment** No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment. **Paediatric population Children aged 6 to 11 years old** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. The powder for solution for injection presentation is appropriate for administration to this population. The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. **Children less than 6 years old** The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. **Method of administration** The Nucala pre-filled pen or pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate, and the patient or caregiver are trained in injection techniques. For self-administration the recommended injection sites are the abdomen or thigh. A caregiver can also inject Nucala into the upper arm. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled pen or pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE** **Traceability** In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. **Asthma exacerbations** Nucala should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. **Corticosteroids** Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of Nucala therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. **Hypersensitivity and administration-related reactions** Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of Nucala. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section “Undesirable effects”). **Parasitic infections** Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with Nucala and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. **Excipients** This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, i.e. essentially “sodium-free”. **UNDESIRABLE EFFECTS** **Summary of the safety profile Adults and adolescents** In clinical studies in subjects with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache, injection site reactions and back pain. **Tabulated list of adverse reactions** A total of 896 adults and 19 adolescent subjects with severe refractory eosinophilic asthma received either a subcutaneous or an intravenous dose

**ABBREVIATIONS:** **IL:** Interleukin, **SGRQ:** St. George’s Respiratory Questionnaire

|                    | Public Price<br>(including VAT) | Co-payment |         |
|--------------------|---------------------------------|------------|---------|
|                    |                                 | RVV        | Active  |
| Pre-filled pen     | 1105,63 €                       | 8,00 €     | 12,10 € |
| Pre-filled syringe | 1105,63 €                       | 8,00 €     | 12,10 € |

**NUCALA** ▼  
mepolizumab

**THE ONLY ANTI-IL-5 TO DEMONSTRATE POWERFUL AND LASTING REDUCTION IN EXACERBATIONS FOR UP TO 4.8 YEARS<sup>1,2\*\*</sup>**

**THE POWER TO CHOOSE**

**AT HOME** Pre-filled pen<sup>3\*</sup>



**AVAILABLE**  
APRIL 1<sup>ST</sup>  
2020

**IN HOSPITAL** Pre-filled syringe<sup>3\*</sup>



Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older<sup>3</sup>.

\* The recommended dose of Nucala is 100mg SC once every 4 weeks in adults and adolescents 12 years and older, available in pre-filled pen, pre-filled syringe or as a lyophilised powder. The licensed dose of Nucala in children aged 6-11 years is 40mg SC once every 4 weeks regardless of weight, and is available as a lyophilised powder<sup>3</sup>  
\*\* Exacerbation reduction was a secondary endpoint in MUSCA. A primary endpoint was the change from baseline in SGRQ score, which was significant<sup>1</sup>

of mepolizumab during three placebo-controlled clinical studies of 24 to 52 weeks duration. The table below presents the adverse reactions from the two placebo-controlled studies in patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (n=263). The safety profile of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years) in open-label extension studies was similar to that observed in the placebo-controlled studies. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. System Organ Class: Adverse Reactions: Frequency • Infections and infestations: Lower respiratory tract infection: Urinary tract infection Pharyngitis: Common • Immune system disorders: Hypersensitivity reactions (systemic allergic)\*; Anaphylaxis\*\*\*; Common, Rare • Nervous system disorders: Headache: Very common • Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion: Common • Gastrointestinal disorders: Abdominal pain upper: Common • Skin and subcutaneous tissue disorders: Eczema: Common • Musculoskeletal and connective tissue disorders: Back pain: Common • General disorders and administration site conditions: Administration-related reactions (systemic non allergic)\*\*\* • Local injection site reactions Pyrexia: Common • Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section “Special warnings and precautions for use”. \*\*From spontaneous post marketing reporting. \*\*\*The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of subjects receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. **Description of selected adverse reaction Local injection site reactions** In 2 placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. **Paediatric population** Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting: **Belgium** Federal agency for medicines and health products Department Vigilance Postbus 97 B-1000 Brussels Madou Internet site: [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be) e-mail: [adversedrugs@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugs@fagg-afmps.be) **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT** 11/2019 (v02) **DELIVERY STATUS** Medicinal product subject to medical prescription

PM-BE-MPL-ADVT-190005 - January 2020

**References:** 1. Chupp GL et al. Lancet Respir Med 2017; 5:390–400.

2. Khurana S; Clinical Therapeutics; 2019;41;2041–2056.e5. 3. SmPC Nucala

RE: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s. a. /n. v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium.





# INNOVATIONS 2019 EN PNEUMOLOGIE

## LA PNEUMOLOGIE À L'ÈRE DE LA MÉDECINE 4P

La pneumologie est entrée dans l'ère de la médecine dite « 4P », c'est-à-dire une médecine préventive, personnalisée, prédictive et participative. La lutte contre le tabagisme et l'amélioration de la qualité de l'air sont indispensables à la prévention de la plupart des maladies respiratoires. Le résumé des innovations que nous proposons dans les domaines de l'asthme, du cancer bronchique et des pneumopathies interstitielles illustre les concepts de médecine prédictive et personnalisée. Désormais, les soins tiennent non seulement compte des caractéristiques observables (asthme avec polyposse sinusienne, cancer non à petites cellules) mais aussi des mécanismes impliqués dans leur physiopathologie (éosinophiles dans l'asthme, expression de PD1/PD-L1 dans le cancer bronchique), concept qui sous-tend la notion d'endotype. Enfin, on propose au patient le traitement adéquat sur base de biomarqueurs.

Nous bénéficions également des avancées récentes de la génétique : outre la recherche des réarrangements prédictifs de la réponse à certaines chimiothérapies, la découverte des variants génétiques fréquents associés à la fibrose pulmonaire nous permettra de prédire son évolution, voire de prévenir son apparition en favorisant les mesures préventives au sein de groupes à risque. Enfin, l'inclusion des patients dans le processus de soin permet d'optimiser l'adhérence au traitement et le contrôle de la maladie, ainsi que – dans nos Cliniques universitaires – nourrir la recherche pour mieux comprendre et traiter demain.

*Charles Pilette, Antoine Froidure, Audrey Hanson, Thierry Pieters*

**MOTS-CLÉS ►** Pneumologie, médecine dite 4P, lutte contre tabagisme, qualité de l'air

### Pulmonology in the era of 4P medicine

Pulmonology has entered the era of so-called "4P" medicine, which is meant to be preventive, personalized, predictive, and participatory. Combating smoking and improving air quality are essential for the prevention of most respiratory diseases. The summary of innovations we offer in the fields of asthma, lung cancer, and interstitial lung disease clearly illustrates the concepts of predictive and personalized medicine. Health care now takes into account not only observable characteristics, such as asthma with sinus polyposis or non-small cell cancer, but also the mechanisms involved in their pathophysiology, such as eosinophils in asthma or PD1 / PD-L1 expression in lung cancer. All this underlies the concept of endotype. Finally, the patient is offered the appropriate treatment based on biomarkers. We also benefit from recent advances in genetics. In addition to the search for predictive rearrangements underlying the response to certain chemotherapies, the discovery of common genetic variants associated with pulmonary fibrosis will enable us to predict its evolution, or even more, prevent its occurrence by promoting preventive measures within risk groups. Finally, the inclusion of patients in the care process optimizes adherence to treatment and control of the disease, while feeding research in our University Clinics to better understand and treat medical conditions in the near future.

#### KEY WORDS

Pulmonology, 4 P medicine, smoking, air quality, pulmonary fibrosis

## SOMMAIRE

### Asthme sévère

*Charles Pilette*

### Pneumopathies infiltrantes diffuses

*Antoine Froidure*

### La thérapie ciblée dans le cancer du poumon : de petits pas pour de grands malades

*Audrey Hanson, Thierry Pieters*

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Pneumologie  
B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr Antoine Froidure  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de pneumologie  
avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
antoine.froidure@uclouvain.be

### État des lieux

L'asthme sévère représente un défi de prise en charge et bénéficie depuis peu des progrès de la médecine de précision, avec l'avènement de traitements biologiques ciblés sur des molécules de l'immunité de type 2 (T2). Alors que 24% des patients asthmatiques sont sous un traitement maximal (niveau GINA 4-5) et que 17% restent mal contrôlés malgré celui-ci, seuls 3.7% sont considérés comme ayant un asthme sévère (1). Les autres patients présentent un asthme dit difficile, dont le manque de contrôle peut être dû à différents facteurs, parfois combinés, comme un autre diagnostic (hyperventilation, dysfonction laryngée), une adhérence ou une technique d'inhalation insuffisante, une exposition persistante à des allergènes ou à des irritants (tabac)...

L'asthme à éosinophiles est un bel exemple des progrès de la recherche médicale de transfert. L'efficacité des traitements ciblés sur l'interleukine (IL-5) ou son récepteur, voie cytokinique clé attirant et activant les éosinophiles, a permis de révéler ce nouveau phénotype d'asthme. Il se distingue de l'asthme allergique, outre l'absence de terrain allergique, par un début plus tardif, souvent rapidement sévère, et une fréquente association à la polyposse naso-sinusienne (PNS) ou plus rarement une hypersensibilité à l'aspirine ou une vasculite (EGPA, Churg-Strauss).

### Apports 2019

Après l'omalizumab (Xolair, anti-IgE) en 2006, le mepolizumab (Nucala, anti-IL-5) et le benralizumab (Fasenra, anti-IL-5 récepteur), la pharmacopée Belge s'est enrichie d'un 3ème biologique anti-éosinophiles – le reslizumab (Cinqaero). Ce biologique n'a toutefois pas confirmé son efficacité à la dose fixe de 110 mg en administration sous-cutanée (2, 3). D'autre part, une étude Belge commanditée par l'INAMI a mis en évidence un défaut d'adhérence au traitement de fond inhalé chez de nombreux patients sous omalizumab, avec une adhérence moyenne de 66% des jours et une majorité de patients sous la limite acceptable de 75% (4). Enfin, des formes auto-injectables ont été développées par les firmes des anticorps sous-cutanés (mepolizumab, benralizumab), à l'instar de l'expérience des biologiques en rhumatologie ou en dermatologie.

### Impact - avis critique de l'expert

Il est devenu évident que le diagnostic d'asthme sévère, et donc la distinction avec un asthme difficile, nécessite une expertise spécifique qui conditionne notamment la prescription à bon escient des biologiques, la « seule » prise en charge en centre expert permettant une amélioration des patients indépendamment des prescriptions thérapeutiques (5). Dans notre expérience aux CUSL où nous avons participé à deux essais de phase 3 avec ce biologique, le reslizumab en infusion IV s'est montré efficace, parfois de façon spectaculaire, chez plusieurs

patients bien sélectionnés. En pratique clinique, étant donné sa voie d'administration, il est réservé en « seconde ligne » aux patients qui sont en échec thérapeutique sous mepolizumab et qui gardent une éosinophilie bronchique (évaluée par une expectoration induite), ou éventuellement qui présentent une PNS sévère restant active malgré le traitement. Les centres universitaires sont bien placés pour identifier et suivre ces patients, inclus dans le registre Belge de l'asthme sévère, ainsi que découvrir de nouveaux biomarqueurs permettant d'affiner les décisions pour un patient donné et réaliser les essais pragmatiques comparant ces agents biologiques (6), à l'aube de l'arrivée d'autres biologiques anti-T2 (anti-IL-4R et anti-TSLP).

### RÉFÉRENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA), <https://ginasthma.org/> dernier accès le 31/01/2020.
2. Rabe KF. New Biologics for Severe Asthma: What Patients, What Agents, What Results, at What Cost? *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Feb 15;199(4):406-408. doi: 10.1164/rccm.201810-1974ED.
3. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jan;7(1):122-130.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.036. Epub 2018 Sep 11.
4. Verhamme KMC, Lucet C, Van Meerhaeghe A, Brusselle GGO, Lambert ML. Real-life effectiveness of omalizumab in difficult-to-treat versus severe asthma: a national cohort study in Belgium. *ERJ Open Res*. 2019 Nov 25;5(4). pii: 00253-2018. doi: 10.1183/23120541.00253-2018. eCollection 2019 Oct.
5. Bègne C, Justet A, Dupin C, Taillé C. Evaluation in a severe asthma expert center improves asthma outcomes regardless of step-up in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Nov 6. pii: S2213-2198(19)30917-1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.026.
6. Pilette C, Brightling C, Lacombe D, Brusselle G. Urgent need for pragmatic trial platforms in severe asthma. *Lancet Respir Med*. 2018; Aug;6(8):581-583.

### GÉNÉTIQUE DES PNEUMOPATHIES INFILTRANTES DIFFUSES (PID) : VOUS AVEZ DIT MUC5B ?

À l'instar des autres maladies complexes et multifactorielles, de nombreux gènes de susceptibilité sont associés à un risque de développer une fibrose pulmonaire. Depuis 2011, on sait que le variant du promoteur du gène de la mucine 5B (MUC5B), une protéine présente dans le mucus des bronches, augmente significativement le risque de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (1). Les autres variants associés à un risque plus élevé de fibrose pulmonaire touchent les gènes codant pour des protéines du complexe télomérase, une enzyme impliquée dans le maintien de la longueur des chromosomes et les processus de vieillissement, et les protéines du surfactant (2). À côté de ces variants fréquents existent des mutations rares, de transmission autosomique dominante, responsables de formes familiales de fibrose (3).

La plupart des études d'association génétiques ont été réalisées chez des patients souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la plus fréquente et la plus grave forme de fibrose pulmonaire. Nous disposons à présent d'études démontrant une association du variant du promoteur de MUC5B avec les formes fibrosantes de pneumopathie d'hypersensibilité (4), l'asbestose (5) et les fibroses pulmonaires associées à la polyarthrite rhumatoïde (6). Un excès de mutations des gènes des télomères a également été détecté chez les patients souffrant de fibrose pulmonaire associée à la polyarthrite (7). À noter que les fibroses liées à une mutation d'un gène du complexe télomérase sont associées à une réduction de la longueur des télomères, détectable dans le sang, et qui constitue un marqueur pronostic. La mesure de la longueur des télomères est disponible au laboratoire des Cliniques universitaires Saint-Luc depuis janvier 2020.

Au-delà d'une simple association entre génotype et fibrose, ces études démontrent l'existence de mécanismes associés à la fibrose pulmonaire, qu'importe qu'elle soit associée à une connectivite (polyarthrite rhumatoïde), liée à une exposition professionnelle (asbestose) ou idiopathique. En d'autres termes, certains gènes de susceptibilité affectent la manière dont les poumons d'un individu vont répondre à un dommage chronique. Cela explique que l'association des variants de MUC5B et des gènes des télomères n'est retrouvée qu'avec les formes fibrosantes de PID, et pas avec les PID associées à la sclérodémie ni la sarcoïdose (8).

Dans le futur, il faudra déterminer si la recherche du variant du promoteur de MUC5B pourra servir de biomarqueur prédictif ou pronostic au sein de populations à risque. Afin de tenter de répondre en partie à cette question, les services de pneumologie (Pr Antoine Froidure), rhumatologie (Pr Patrick Durez) et radiologie (Pr Benoît Ghaye) des

Cliniques universitaires Saint-Luc ont initié fin 2019 une étude prospective dont le but est de détecter les atteintes pulmonaires chez les patients avec un diagnostic récent de polyarthrite rhumatoïde (étude FIND-RA, NCT04002765). Nous allons également rechercher la présence du variant de MUC5B chez tous les patients (Plateforme CTMA, Pr Jean-Luc Gala).

### EXTENSION DES INDICATIONS DES MÉDICAMENTS ANTIFIBROSANTS

La pirfénidone (Esbriet®, Roche) et le nintédanib (Ofev®, Boehringer-Ingelheim) sont recommandés depuis 2014 comme traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Bien que non curatifs, ces médicaments permettent de ralentir le déclin de la fonction respiratoire, de prévenir les exacerbations de fibroses et sont associés à une baisse de la mortalité (9). Depuis la découverte de mécanismes physiopathologiques communs à la plupart des formes de fibrose pulmonaire, les antifibrosants sont testés dans d'autres indications que la FPI : dans l'étude SENSICIS (10), le traitement par nintédanib des PID fibrosantes liées à la sclérodémie était associé à un ralentissement du déclin de la fonction respiratoire en comparaison avec le placebo. De même, l'étude INBUILD (11) a démontré l'efficacité de ce médicament dans les PID fibrosantes et progressives, qu'importe la cause sous-jacente : la population de l'étude comprenait des patients souffrant de pneumopathies d'hypersensibilité, de fibroses inclassifiables, de fibroses associées à la prise d'un médicament et de fibroses associées à une connectivite. Enfin, la pirfénidone a été évaluée comme traitement des formes dites inclassifiables de fibroses pulmonaires, avec des résultats encourageants (12). Les résultats de ces études laissent envisager une extension des indications des médicaments antifibrosants, ce qui permettra de soigner un plus grand nombre de patients.

## RÉFÉRENCES

1. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, *et al.* A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1503-12.
2. Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, Gouya L, Nathan N, Crestani B. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144).
3. Plante-Bordeneuve T, Haouas H, Vanderheyde K, Froidure A. Telomerase-related monogenic lung fibrosis presenting with subacute onset: a case report and review of literature. *Acta Clin Belg.* 2019;74(6):445-50.
4. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, *et al.* The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(8):639-47.
5. Platenburg M, Wiertz IA, van der Vis JJ, Crestani B, Borie R, Dieude P, *et al.* The MUC5B promoter risk allele for idiopathic pulmonary fibrosis predisposes to asbestosis. *Eur Respir J.* 2020.
6. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, *et al.* MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2209-19.
7. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, *et al.* Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
8. Stock CJ, Sato H, Fonseca C, Banya WA, Molyneaux PL, Adamali H, *et al.* Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax.* 2013;68(5):436-41.
9. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017.
10. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, *et al.* Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, *et al.* Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
12. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, *et al.* Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019.



Le paysage du traitement du cancer du poumon de stade avancé a radicalement changé ces 15 dernières années, avec l'arrivée en seconde puis en première ligne des thérapies ciblées moléculaires et de l'immunothérapie, permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, comparativement à la chimiothérapie.

Dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) de stade localement avancé ou métastatique, la présence d'une anomalie moléculaire (mutation activatrice d'EGFR, translocation ALK, ou réarrangement ROS-1, principalement) même si elle ne concerne qu'environ 10% d'entre eux, permet l'accès à un traitement ciblé oral de type inhibiteurs de tyrosine kinase (TKIs). Ces traitements ont démontré un gain de la survie sans progression (voire de la survie globale), et une moindre toxicité par rapport à la chimiothérapie. Lors de la progression, des mutations de résistance surviennent et sont à l'origine du développement ces dernières années de TKIs de seconde puis de troisième génération, de plus en plus efficaces. La publication récente des derniers résultats de l'étude FLAURA (1) nous confirme par exemple le bénéfice en terme de survie globale de l'osimertinib, EGFR-TKI irréversible de troisième génération, par rapport à la première génération (gefitinib et erlotinib), avec une survie médiane à 39 versus 32 mois et une survie globale à 3 ans s'élevant à 28% versus 9% des patients, sans qu'il y n'ait davantage d'effets indésirables, suggérant d'opter désormais pour l'osimertinib en première ligne dans le traitement des CPNPC avec mutation activatrice du gène codant pour EGFR (exon 19 del ou L858R), certainement en cas de métastases cérébrales. En cas de réarrangement ROS-1, on a vu émerger en 2019 de nouvelles molécules prometteuses comme le lorlatinib (2) et l'entrectinib (3) dans la lutte contre les mécanismes de résistance acquise au traitement standard actuel (crizotinib), y compris en présence de métastases cérébrales.

En l'absence de mutation oncogénique identifiable, l'immunothérapie basée sur l'inhibition de l'interaction du récepteur PD-1 avec son ligand PD-L1 sur la cellule cancéreuse par des anticorps monoclonaux (anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ou anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab)) restaurant ainsi la fonction cytotoxique du lymphocyte T, permet aussi d'améliorer la survie. Elle occupe désormais une place de choix en première ligne de traitement des CPNPC métastatiques, que ce soit en monothérapie en cas d'expression de PD-L1  $\geq 50\%$  (pembrolizumab - KEYNOTE 024) ou en association avec la chimiothérapie (pembrolizumab - KEYNOTE 189, KEYNOTE 407) éventuellement couplée au bevacizumab (anti-VEGFR) (atezolizumab - IMPower 150) en cas d'expression de PD-L1  $\geq 1\%$ , ou encore en adjuvant pour un stade III non-évolutif après radio-chimiothérapie concomitante indépendamment de l'expression de PD-L1 (durvalumab - PACIFIC). En 2019, l'étude KEYNOTE 042 a randomisé

1274 patients présentant un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant un bon indice de performance (ECOG 0-1) et une expression de PD-L1 positive, et a démontré la meilleure efficacité d'un traitement de première ligne par pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie à base de platine, peu importe le niveau d'expression de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ,  $\geq 20\%$  et  $\geq 1\%$ ), avec une survie médiane s'élevant à 20 versus 12 mois en cas d'expression de PD-L1  $\geq 50\%$  (HR=0,69 ; p=0,0003) et à 17 versus 12 mois en cas d'expression de PD-L1  $\geq 1\%$  (HR=0,81 ; p=0,0018) (4). Si l'analyse post-hoc pour PD-L1 1-49% n'avait pas infirmé ces résultats, et si l'on ne tenait pas compte d'une probable surestimation des résultats en raison d'une absence de crossover possible vers le pembrolizumab, cette étude aurait probablement étendu l'indication du pembrolizumab en monothérapie aux patients présentant une expression de PD-L1  $\geq 1\%$ . D'autres associations d'immunothérapie ont récemment été évaluées par comparaison à la chimiothérapie à base de platine, comme la combinaison du nivolumab avec un autre inhibiteur de checkpoint d'un mécanisme différent (anti-CTLA4), l'ipilimumab, efficace dans le traitement du mélanome et du carcinome rénal. Cette étude (CHECKMATE 227) montre que la combinaison nivolumab et ipilimumab améliore significativement la survie médiane par rapport à la chimiothérapie seule (17 versus 15 mois ; p=0,007), et infirme l'intérêt potentiel de la charge mutationnelle comme biomarqueur prédictif d'un bénéfice de l'immunothérapie (5). Le challenge du futur sera probablement d'évaluer le profil coût-bénéfice-risque des différentes associations de traitement de première ligne, et de déterminer celle(s) qui tireront le plus la courbe de survie vers le haut et vers la droite.

L'immunothérapie fait également partie intégrante du traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC), dont on connaît le sombre pronostic lié au développement précoce de métastases (survie globale médiane de 10 mois). L'étude CASPIAN (6) est venue compléter l'étude IMPower 133, en ajoutant la combinaison durvalumab et chimiothérapie au champ des possibilités thérapeutiques de première ligne pour un CPPC étendu, combinaison associée à une amélioration significative de la survie globale médiane à 13 mois versus 10,3 mois dans le groupe platine-etoposide (HR=0,73 ; p=0,0047), avec un pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 équivalents dans les 2 groupes (62%).

Enfin, la prise en charge des cancers oligométastatiques est au cœur de l'actualité. L'étude multi-centrique randomisée de phase II de Gomez (7) est la première à avoir démontré un bénéfice de la thérapie consolidative locale par radiothérapie ou chirurgie en terme de survie globale médiane par rapport à la thérapie de maintenance ou l'observation dans le CPNPC de stade IV avec maximum 3 métastases non évolutif après une première ligne de traitement systémique

(41 versus 17 mois). En raison du faible nombre de patients (49 seulement, l'étude ayant été interrompue précocément vu le bénéfice significatif de survie sans progression obtenu avec la thérapie consolidative locale), et de la non inclusion de patients traités par immunothérapie (l'étude datant de 2012), plusieurs larges études de phase 3 sont

en cours afin de pouvoir confirmer ces résultats pour le moins impressionnants. En attendant, de nouvelles recommandations européennes sur la caractérisation et la classification des maladies oligométastatiques viennent d'être publiées (8).

## RÉFÉRENCES

1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, *et al.* Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41-50.
2. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, *et al.* Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer : a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1691-1701.
3. Siena S, Doebele RC, Shaw AT, *et al.* Efficacy of entrectinib in patients with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases : Integrated analysis from three clinical trials. *J Clin Oncol* 2019;37S:ASCO #3017.
4. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819-1830.
5. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(21):2020-2031.
6. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, *et al.* Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1929-1939.
7. Gomez DR, Tang C, Zhang J, *et al.* Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer : Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558-1565.
8. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, *et al.* Characterisation and classification of oligometastatic disease : a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18-e28.

## Our 4-front offensive against cancer



**Tumor drivers &  
resistance mechanisms**



**DNA damage  
response**



**Immuno-oncology**



**Armed antibodies/  
Antibody drug  
conjugates**





Roche

*Fighting for  
every breath*

**TECENTRIQ<sup>®</sup> ▼**  
atezolizumab

**ALECENSA<sup>®</sup> ▼**  
alectinib 150 mg capsules

**Tarceva<sup>®</sup>**  
erlotinib

▼ 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.

All SmPCs are available on the FAGG website.



# INNOVATIONS 2019 EN UROLOGIE

Les symptômes du bas appareil, motif fréquent de consultation Urologie, sont à l'origine d'une altération conséquente de la qualité de vie des patients avec un sentiment de honte menant à l'isolement social, favorisant la dépression. On note aussi un impact sur le sommeil, la productivité, l'activité sexuelle ou encore la santé mentale.

Ces symptômes correspondent à un mauvais fonctionnement du bas appareil urinaire (détrusor, le sphincter urinaire) et concernent la phase de remplissage, la phase mictionnelle, ou les deux.

2019 a été marquée par des données scientifiques démontrant l'effet de la toxine botulique au niveau du système nerveux central après son injection dans le détrusor, dans le cadre de la vessie hyperactive. Des nouvelles cibles thérapeutiques ont également été explorées. L'année écoulée a par ailleurs aussi montré l'importance des troubles psycho-comportementaux dans les dysuries non-obstructives et a amélioré les options thérapeutiques disponibles pour nos patients atteints de ce trouble. Enfin, la nycturie s'est vu offrir des recommandations multidisciplinaires de mise au point et prise en charge thérapeutique.

*Emilie Delchambre<sup>1</sup>, Marie-Camille Guerin<sup>2</sup>, François Hervé<sup>3</sup>*

**MOTS-CLÉS ►** Vessie hyperactive, dysurie non obstructive, polyurie nocturne, nycturie, neuromodulation sacrée, autosondage, toxine botulinique

## 2019 INNOVATIONS IN UROLOGY

Patients with lower urinary tract symptoms often report a decrease in quality of life, with a diminished self-confidence leading to social isolation and depression.

Their symptoms are related to the dysfunction of the lower urinary tract, including the detrusor or urinary sphincter, and concern the storage, emptying phase, or both.

The year 2019 has been characterized by scientific findings demonstrating the central effect of botulinum toxin after its injection in the detrusor of patients suffering from overactive bladder. New therapeutic targets have also been evaluated. The past year has emphasized the relevant role of psychological comorbidities in non-obstructive voiding disorders, and our treatment armamentarium has thus been improved. Finally, several multidisciplinary guidelines concerning the workout and treatment of nocturia have been established.

### KEY WORDS

Overactive bladder, non-obstructive voiding dysfunction, nocturnal polyuria, nocturia, sacral neuromodulation, intermittent self-catheterization, botulinum toxin

## SOMMAIRE

**Phase de remplissage : focus sur l'hyperactivité vésicale**

*Emilie Delchambre, Marie-Camille Guerin, François Hervé*

**Phase de vidange : focus sur les dysuries non obstructives**

*François Hervé*

**Nycturie**

*François Hervé*

## AFFILIATIONS

1. Service d'Urologie, Hôpital de Jolimont, La Louvière. Belgique
2. Service d'Urologie, Centre Hospitalier de Namur. Belgique
3. Service d'Urologie, Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles. Belgique

## CORRESPONDANCE

Dr. François HERVÉ, MD.  
Cliniques universitaires Saint Luc Belgique  
Service d'Urologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## Phase de remplissage : focus sur l'hyperactivité vésicale

*Emilie Delchambre, Marie-Camille Guerin, François Hervé*

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique complexe associant différents symptômes comme l'urgenterie, accompagnée ou non d'incontinence urinaire, la pollakiurie et/ou la nycturie, et ce en l'absence d'infection urinaire ou de pathologie locale organique autre. Sa prévalence mondiale est évaluée à 10%, soit 500 millions de personnes, dont seulement 45 % consulteraient pour ces symptômes et moins du quart de ceux-ci seraient traités! (1)

Outre les règles hygiéno-diététiques et la kinésithérapie, les options pharmacologiques pour prendre en charge la vessie hyperactive consistent en trois différentes classes médicamenteuses ayant pour objectif de diminuer les contractions détrusorienne : les anticholinergiques, un bêta-3 agoniste et enfin la toxine botulique qui va bloquer la jonction neuro-musculaire au niveau présynaptique.

Nous exposons ici les dernières données scientifiques concernant la toxine botulique et présentons des nouvelles cibles thérapeutiques

### LES INJECTIONS INTRA-DÉTRUSORIENNES DE TOXINE BOTULIQUE

L'efficacité des injections intra-détrusorienne de toxine botulique A a été prouvée dans de nombreuses études et est un traitement de choix de l'hyperactivité vésicale réfractaire au traitement médicamenteux oral et à la kinésithérapie. Cependant, l'efficacité, la durée de réponse et les effets secondaires (rétentions et infections) sont très variables d'un patient à l'autre. Ainsi des facteurs prédictifs fiables et donc des critères de sélection des patients ont été recherchés (2).

Sur le plan clinique, on remarquera souvent l'association de l'hyperactivité vésicale avec différentes autres entités : le syndrome métabolique, la déprivation oestrogénique, les pathologies fonctionnelles du tube digestif et du système nerveux autonome... Dans ce contexte, la prise en charge de ces comorbidités pourrait améliorer les résultats des traitements de l'hyperactivité vésicale. Il faut encore définir si la réponse aux injections de toxine botulique sera vraiment améliorée et si des changements de modalité de traitement ou de posologie sont à envisager (2).

Une autre piste réside dans le probable effet central de la toxine botulinique après son injection intra-vésicale. En effet, plusieurs études animales ont montré un effet inhibiteur central de l'injection intra-détrusorienne de toxine botulique, notamment par la diminution significative de certains neurotransmetteurs et neuropeptides impliqués dans le fonctionnement vésical ainsi que via l'induction de modifications de certaines sous-populations de neurones noradrénergiques à visée vésicale de la chaîne ganglionnaire sympathique. Il existerait donc un transport axonal rétrograde de la toxine botulique de la vessie vers la moelle épinière et des ganglions de la chaîne dorsale

pouvant expliquer l'effet direct de la toxine sur le système nerveux central suite à son injection intra-vésicale, mais cette hypothèse doit faire l'objet d'études plus approfondies.

L'imagerie médicale pourrait enfin aussi nous apporter des informations complémentaires. Cela fait plusieurs années que des études se penchent sur l'utilité de l'IRM cérébrale fonctionnelle afin de déterminer les mécanismes physiopathologiques centraux de l'hyperactivité vésicale idiopathique. Il existe en fait des différences au niveau de l'architecture cérébrale fonctionnelle entre les patients atteints ou non d'hyperactivité vésicale. Il y a deux mécanismes en jeu : d'une part le niveau d'activité de régions cérébrales particulières et d'autre part, la façon dont ces régions interagissent. L'IRM cérébrale fonctionnelle pourrait donc devenir un atout majeur dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale(3).

Enfin, souvent oublié, le status psychologique du patient devrait être pris en compte puisqu'on retrouve de nombreuses associations entre l'hyperactivité vésicale et des comorbidités d'ordre psychologique : les troubles affectifs tels que l'anxiété et la dépression ou encore les troubles de stress post-traumatiques. Dans ce cas, la prise en charge de l'un devrait améliorer celle de l'autre. Il serait dès lors utile de mettre au point une échelle ou un score permettant d'apprécier l'impact de l'un et l'autre sur le précédent afin d'améliorer la prise en charge tant urologique que psychologique.

### NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

Des nouvelles classes d'agents pharmacologiques sont considérées actuellement dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

L'étiologie de l'hyperactivité vésicale est multifactorielle et le développement de nouveaux traitements permet de cibler, outre le muscle détrusor, les neurones moteurs, l'urothélium, le suburothélium et l'espace extra-cellulaire (5).

Le but du développement de nouvelles molécules, est d'avoir un panel de traitement plus large à offrir aux patients souffrants de cette pathologie et de pouvoir ainsi les soulager de manière plus spécifique en fonction de leurs plaintes.

Il faut cependant faire attention aux réactions systémiques que peuvent induire ces médicaments, en agissant sur des récepteurs présents dans d'autres organes.

#### A) L'ADÉNOSINE TRIPHOSPHATE

L'adénosine triphosphate ATP joue un rôle essentiel dans l'activité détrusorienne. La modulation de sa libération aurait un impact positif sur les symptômes irritatifs vésicaux.

Le sildenafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type-5, utilisé également dans les troubles érectiles, permet l'élévation de la GMPc intra-cellulaire (modulant la libération d'ATP à partir des neurones moteurs et de l'urothélium) et joue un rôle dans la relaxation du muscle lisse vésical.

#### B) LES NOUVELLES CIBLES DES BÊTA 3 AGONISTES

Les bêta3 agonistes auraient une action sur la vascularisation de la paroi vésicale ainsi que sur la muscularis mucosae.

Ainsi, une action thérapeutique consisterait en l'amélioration de la perfusion tissulaires (par vasodilatation) et une modification de la force contractile de la muscularis mucosae.

#### C) LES CANAUX TRP

Les canaux TRPV4 présents au niveau de l'urothélium et du détrusor vont être activés lors de la distension vésicale. Le développement d'un traitement anti-TRPV4 pourrait être prometteur dans le traitement de l'hyperactivité vésicale en diminuant la fréquence des mictions et en augmentant la capacité vésicale.

#### D) LES CANAUX POTASSIQUES

Il existe au sein de la paroi vésicale des canaux potassiques activés par le calcium. L'activation de ces canaux a un impact sur l'activité détrusorienne et pourrait dès lors être la cible de nouveaux traitements.

On note la présence de deux types de canaux. Des canaux BK, de grande perméation ionique ainsi que des canaux SK, de petite perméation ionique. L'ouverture de ces canaux potassiques de type BK diminue l'excitabilité du muscle détrusor. À l'inverse, les bloqueurs de ces canaux ont pour action d'augmenter les contractions spontanées du détrusor. Des études cliniques sont en cours afin de développer des traitements par instillations intra-vésicales de BK.

## Phase de vidange : focus sur les dysuries non obstructives

François Hervé

Les troubles de la phase mictionnelle correspondent à la difficulté d'évacuer le contenu vésical.

La cause la plus communément évoquée pour expliquer ce trouble est l'obstacle infra-vésical. Ainsi, l'étiologie la plus connue est l'adénome prostatique chez l'homme.

Au cours des dernières années, le regard scientifique s'est également porté sur les rétentions urinaires non obstructives, encore appelées « dysuries fonctionnelles ».

Dans ces cas, les troubles de la vidange peuvent s'expliquer par une diminution voire une absence de contraction du détrusor, ou un sphincter urétral hypertonique - qui ne se relâche pas lors de la miction.

L'« *underactive bladder* » a peu été étudiée et reste mal comprise.

Son diagnostic est fondé sur l'examen urodynamique qui retrouve « une pression détrusorienne faible en intensité ou courte en durée, habituellement associée à un faible débit urinaire ayant pour conséquence une vidange prolongée et/ou l'impossibilité de vider complètement le contenu vésical dans un délai normal » (6).

La rétention urinaire de la femme jeune est une entité clinique relativement rare. Plusieurs études ont décrit l'existence de troubles psychologiques – comme l'anxiété, la dépression, les troubles hystériques, la somatisation chez les femmes avec une rétention urinaire idiopathique (4,7). Différentes études expérimentales sur des modèles animaux ont montré que l'exposition à un stress de manière chronique peut mener à des modifications fonctionnelles au niveau d'organes viscéraux comme par exemple la vessie, et ce, même après l'interruption du facteur stress. Chez les humains, des rétentions urinaires sont parfois rapportées après le décès d'un proche, un divorce ou dans des suites d'abus ou de violences sexuelles. L'augmentation de la sécrétion du CRF (Corticotropin Releasing Factor) par les noyaux paraventriculaires hypothalamiques est évoquée comme l'explication biologique au phénomène puisque le CRF stimule la sécrétion pituitaire d'ACTH qui a des effets inhibiteurs sur les mécanismes mictionnels (8).

Parmi les options thérapeutiques pour la prise en charge des dysuries fonctionnelles, nous disposons de la kinésithérapie, de l'autosondage et de la neuromodulation sacrée.

L'autosondage consiste en la vidange de la vessie à l'aide d'une sonde à usage unique, introduite par le patient lui-même.

Depuis sa description dans l'article *princeps* de Lapidès (9), la procédure est devenue le gold standard afin d'obtenir une vidange vésicale complète à basse pression. Cette technique auto-administrée réduit la morbi-mortalité associée au résidu post-mictionnel et améliore la qualité de vie des patients.

Malheureusement, l'adhérence à la technique reste problématique avec environ 8% d'inobservance (10). Cela peut être lié à des facteurs internes (propres au patient) puisque l'autosondage implique des capacités manuelles, sensibles, organisationnelles ; mais également à des facteurs extérieurs (accès aux WC, nécessité d'être aidé par un tiers...)

Ici, l'infirmière spécialisée joue un rôle extrêmement important puisqu'elle peut apprendre la technique et s'assurer de sa bonne réalisation. Des questionnaires ont été récemment développés en français puis traduits et validés en néerlandais afin d'évaluer les difficultés, l'acceptation,

la qualité de vie et la satisfaction de ces patients devant s'autosonder (11). En mettant le doigt sur les aspects problématiques, l'objectif est d'améliorer l'observance.

La neuromodulation sacrée, qui consiste en l'implantation d'une électrode au niveau de la 3<sup>ème</sup> racine sacrée, est indiquée pour la prise en charge des rétentions urinaires non obstructives mais également de l'hyperactivité vésicale réfractaire et de l'incontinence fécale.

Au cours des dernières années, des résultats plus durables et une meilleure qualité de vie pour les patients ont été possibles grâce à des modifications de la technique chirurgicale, notamment grâce à l'utilisation d'un guide « courbe » permettant de suivre l'incurvation de la racine nerveuse (12).

La mise en place de neuromodulation sacrée pour des indications encore non approuvées actuellement constitue un domaine de recherche active. Ainsi, cette technique est pour le moment évaluée afin de traiter le syndrome douloureux vésical chronique, la constipation, en pédiatrie, ou dans le cadre de vessies neurogènes (13).

## Nycturie

François Hervé

La nycturie, dont la définition a été actualisée récemment (14), correspond au nombre de fois qu'un patient doit se réveiller pendant sa période de sommeil principale pour uriner.

Il s'agit d'un symptôme urinaire fréquent et invalidant qui mène souvent les patients à pousser la porte du cabinet de leur médecin.

Sa prévalence augmente avec l'âge, et plus de 60% des patients de ≥60 ans sont ennuyés par l'existence de 2 ou plus de réveils nocturnes.

Il a été prouvé que la nycturie a un impact négatif sur la qualité de vie par une diminution de la santé physique et

mentale. De plus, les patients nycturiques présentent une mortalité plus élevée, non seulement par une augmentation du risque de chutes et de fractures, mais également par un risque de décès précoce (OR= 4) (15).

Ce trouble a cependant durant longtemps reçu peu d'attention. Ceci est expliqué par le fait qu'il a été historiquement pris en charge comme un des nombreux symptômes du bas appareil urinaire, associé soit une vessie hyperactive soit une hypertrophie bénigne de prostate.

Ces dernières années, une révolution s'est opérée et ce symptôme a finalement reçu toute la considération qu'il méritait, comme une entité clinique à part entière (16).

**La nycturie est multifactorielle. Ainsi, elle peut être causée par :**

- la polyurie nocturne
- la polyurie des 24h (définie comme une production d'urine >2,8L/24h)
- une réduction du volume uriné
- la combinaison des mécanismes précédents

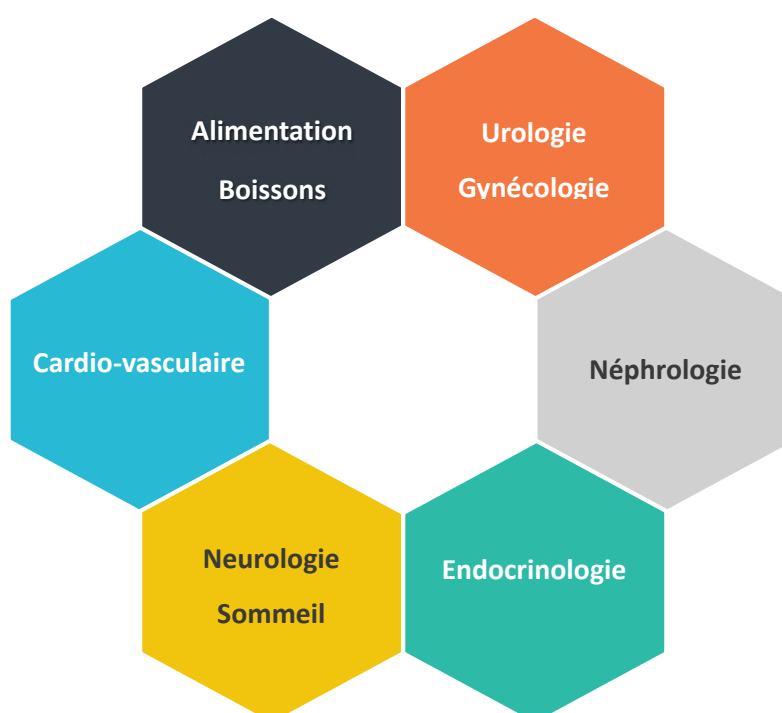


L'origine de ces troubles peut être identifiée au niveau du bas appareil urinaire (capacité vésicale réduite à cause d'une vessie hyperactive ou un résidu post mictionnel), au niveau rénal (vieillesse, perturbation du rythme circadien, diabète insipide néphrogénique...), au niveau du système endocrine (ménopause, andropause, diabète de type I et II), par une perturbation du sommeil (syndrome d'apnée du sommeil, syndrome de jambes sans repos,

insomnie), dans le système cardiovasculaire (œdème des membres inférieurs, insuffisance cardiaque, HTA, syndrome métabolique) et par des troubles d'ordre alimentaires (polydipsie, régime hypersalé ou hyperprotéiné).

De cette manière, en pratique quotidienne, la nycturie est diagnostiquée et traitée par des spécialités variées, qui ont chacune leurs propres guidelines et algorithmes de prise en charge.

**Figure 1. Caractère multidisciplinaire de la nycturie**



Récemment, a été publié le premier article (17) visant à résumer le trajet de soin du patient nycturique. Il explore la façon dont le trouble peut être diagnostiqué et traité au quotidien et définit un algorithme de prise en charge avec un focus particulier sur les étapes importantes avant la prescription de desmopressine.

Lorsque l'on considère la nycturie liée à une polyurie nocturne, la desmopressine est le seul traitement médical à avoir fait ses preuves (18)

L'hyponatrémie secondaire induite par la desmopressine est retrouvée chez environ 5 % des patients, avec une

sensibilité liée au genre (19). Pour cette raison, et afin de diminuer le risque d'hyponatrémie, notre armementarium s'est récemment enrichi d'une formule microdosée (25 microgrammes pour les femmes) (19).

Afin de mieux comprendre la pathophysiologie de la nycturie et de mieux la traiter, les regards et les études s'intéressent au rôle de l'urothélium dans la gestion des échanges transuroépithéliaux d'eau et d'ions, sur le rythme circadien de la fonction vésicale, sur le rôle de la mélatonine sur la vessie et enfin sur les mouvements d'eau au sein du corps humain (20).

# RÉFÉRENCES

1. Marcelissen T, Rashid T, Lopes TA, Delongchamps NB, Geavlete B, Rieken M, *et al.* Oral Pharmacologic Management of Overactive Bladder Syndrome: Where Do We Stand? 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.03.011>
2. Malde S, Apostilidis A, Selai C, Rahnama'i MS, Marcelissen T, Cardozo L, *et al.* Botulinum toxin A for refractory OAB and idiopathic urinary retention: Can phenotyping improve outcome for patients: ICI-RS 2019? *Neurourology and Urodynamics*. John Wiley and Sons Inc.; 2019.
3. Khavari R, Elias SN, Pande R, Wu KM, Boone TB, Karmonik C. Higher Neural Correlates in Patients with Multiple Sclerosis and Neurogenic Overactive Bladder Following Treatment with Intradetrusor Injection of OnabotulinumtoxinA. *J Urol*. 2019 ; 201(1):135–40.
4. Vrijens D, Drossaerts J, van Koevinge G, Van Kerrebroeck P, van Os J, Leue C. Affective symptoms and the overactive bladder - A systematic review. *J Psychosom Res*. 2015;78(2):95–108.
5. Fry CH, Chakrabarty B, Hashitani H, Andersson K-E, McCloskey K, Jabr RI, *et al.* New targets for overactive bladder-ICI-RS 2109. *Neurourol Urodyn*. 2019 ; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31737931>
6. Chapple CR, Osman NI, Birder L, Dmochowski R, Drake MJ, van Koevinge G, *et al.* Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB). *Neurourol Urodyn*. 2018 ; 37(8):2928–31.
7. Hoeritzauer I, Stone J, Fowler C, Elneil-Coker S, Carson A, Panicker J. Fowler's syndrome of urinary retention: A retrospective study of co-morbidity. *Neurourol Urodyn*. 2016 ; 35(5):601–3.
8. Panicker JN, Selai C, Hervé F, Rademakers K, Dmochowski R, Turcan T, *et al.* Psychological co-morbidities in idiopathic urinary retention: association or causation? International Consultation on Incontinence Research Society (ICI-RS) 2019. *Neurourol Urodyn*. 2019;
9. Lapidès J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol*. 1972; 107(3):458–61.
10. Panicker J, Seth J, Haslam C. Ensuring patient adherence to clean intermittent self-catheterization. *Patient Prefer Adherence*. 2014; 8:191.
11. Hervé F, Ragolle I, Amarenco G, Viaene A, Guinet-Lacoste A, Bonniaud V, *et al.* Assessment of Intermittent Self-Catheterization Procedures in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Dutch Translation and Validation of the Intermittent Catheterization Satisfaction Questionnaire, Intermittent Catheterization Acceptance Test, Intermittent Self Catheterization Questionnaire and Intermittent Catheterization Difficulty Questionnaire. *Urol Int*. 2019 ;102(4):476–81.
12. Vaganée D, Kessler TM, Van de Borne S, De Win G, De Wachter S. Sacral neuromodulation using the standardized tined lead implantation technique with a curved vs a straight stylet: 2-year clinical outcomes and sensory responses to lead stimulation. *BJU Int*. 2019 ;123(5A):E7–13.
13. Moore CK, Rueb JJ, Derisavifard S. What Is New in Neuromodulation? *Curr Urol Rep [Internet]*. 2019 ; 20(9):55.
14. Hashim H, Blanker MH, Drake MJ, Djurhuus JC, Meijlink J, Morris V, *et al.* International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*. 2019 Feb 1;38(2):499–508.
15. Pesonen JS, Cartwright R, Mangera A, Santti H, Griebeling TL, Pryalukhin AE, *et al.* Incidence and Remission of Nocturia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Aug; 70(2):372–81.
16. Everaert K, Hervé F, Bower W, Djurhuus JC, Dmochowski R, Fine N, *et al.* How can we develop a more clinically useful and robust algorithm for diagnosing and treating nocturia? ICI-RS 2017. *Neurourol Urodyn*. 2018 Jun; 37(54):S46–59.
17. Everaert K, Hervé F, Bosch R, Dmochowski R, Drake M, Hashim H, *et al.* International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):478–98.
18. Sakalis VI, Karavitakis M, Bedretidnova D, Bach T, Ruud Bosch JLH, Gacci M, *et al.* Platinum Priority – Review – Voiding Dysfunction Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.010>
19. Juul KV, Malmberg A, van der Meulen E, Walle J Vande, Nørgaard JP. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. *BJU Int*. 2017 May 1;119(5):776–84.
20. Vahabi B, Jabr R, Fry C, McCloskey K, Everaert K, Agudelo CW, *et al.* ICI-RS 2019 nocturia think tank: How can experimental science guide us in understanding the pathophysiology of nocturia? *Neurourol Urodyn*. 2020 Jan 10; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31922620>



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 bring up for 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 : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.  
Citations de chapitres : Buysschaert 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 bring up for 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  
email [isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)



**DENOMINATION DU MEDICAMENT** Myrosor 10 mg / 10 mg comprimés pelliculés Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés: comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,1 mm, portant la mention «AL» en relief sur une face. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés: comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,6 mm, lisse sur les deux faces. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Hypercholestérolémie Myrosor est indiqué en complément d'un régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en tant que traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de façon appropriée par les substances individuelles administrées en concomitance et à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe, mais en tant que produits séparés. **Posologie et mode d'administration** Posologie Le patient doit être sous régime hypolipédiant adapté et poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par Myrosor. Myrosor peut être administré dans l'intervalle posologique compris entre 10/10 mg et 20/10 mg. La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé par jour du dosage sélectionné, avec ou sans nourriture. Myrosor ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. Le traitement doit être adapté sur une base individuelle en fonction des taux lipidiques cibles, de l'objectif recommandé du traitement et de la réponse du patient. Un ajustement de la dose peut être réalisé après 4 semaines si nécessaire. Myrosor 10 mg/10 mg ne convient pas pour le traitement des patients nécessitant une dose de 20 mg de rosuvastatine. Myrosor doit être pris soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données sont actuellement disponibles mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Utilisation chez les patients âgés** Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients de plus de 70 ans. L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min), la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh compris entre 5 et 6). Le traitement par Myrosor n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 7 et 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9). Myrosor est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique active. **Origine ethnique** Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques. Chez les patients d'ascendance asiatique, la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Polymorphismes génétiques** Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus, pouvant donner lieu à une exposition accrue à la rosuvastatine. Chez les patients connus pour être porteurs de ces types spécifiques de polymorphismes, il est recommandé d'administrer une dose quotidienne plus faible. **Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie** Chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie, la dose initiale recommandée de rosuvastatine est de 5 mg. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié. **Traitement concomitant** La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (notamment de rhabdomyolyse) est accru en cas d'administration concomitante de Myrosor et de certains médicaments susceptibles d'accroître les taux plasmatiques de rosuvastatine sous l'effet des interactions avec ces protéines de transport (p. ex. ciclosporine et certains inhibiteurs de la protéase, y compris des associations composées de ritonavir et d'atazanavir, de lopinavir et/ou de tipranavir). Dans la mesure du possible, d'autres médicaments seront envisagés et, si nécessaire, un arrêt temporaire de Myrosor sera envisagé. Dans les cas où une association de ces médicaments avec Myrosor s'avère inévitable, il convient d'examiner soigneusement les risques et bénéfices liés au traitement combiné ainsi que les ajustements posologiques de rosuvastatine. **Mode d'administration** Voie orale. Myrosor doit être pris une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture. Le comprimé pelliculé doit être avalé entier avec un verre d'eau. **Contre-indications** Myrosor est contre-indiqué: -chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ezétimibe) ou à l'un des excipients. -chez les patients présentant une maladie hépatique active, notamment des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). -pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives appropriées. -chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). -chez les patients atteints de myopathie. -chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement d'intensité légère et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont été retirés des études pour cause d'effets indésirables. Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, en association avec une statine chez 11 308 patients ou avec le fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables observés était identique avec l'ézétimibe et avec le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison des événements indésirables était comparable pour l'ézétimibe et le placebo. Selon les données disponibles, 1200 patients ont pris l'association composée de rosuvastatine et d'ézétimibe dans le cadre d'études cliniques. Comme mentionné dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquemment signalés en rapport avec le traitement combiné par rosuvastatine-ezétimibe chez les patients hypercholestérolémiques sont les élévations des transaminases hépatiques, les troubles gastro-intestinaux et les douleurs musculaires. Il s'agit là d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, on ne peut exclure une interaction pharmacodynamique, se manifestant par des effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe. Liste des effets indésirables sous forme de tableau Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante: Fréquent (≥ 1/100, 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes MedDRA: Fréquent/Peu fréquent/Rare/Très rare/Fréquence indéterminée** Affections hématologiques et du système lymphatique -Rare: thrombocytopénie<sup>2</sup> Fréquence indéterminée: thrombocytopénie<sup>2</sup> Affections du système immunitaire -Rare: réactions d'hypersensibilité<sup>2</sup>, dont angio-œdème<sup>2</sup> -Fréquence indéterminée: hypersensibilité (incluant éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème)<sup>2</sup> Affections endocriniennes -Fréquent: diabète sucré<sup>1,2</sup> Troubles du métabolisme et de la nutrition -Peu fréquent: diminution de l'appétit<sup>2</sup> Affections psychiatriques -Fréquence indéterminée: dépression<sup>2,3</sup> Affections du système nerveux -Fréquent: céphalées<sup>2,4</sup>, étourdissements<sup>2</sup> -Peu fréquent: paresthésie<sup>4</sup> -Très rare: polyneuropathie<sup>2</sup>, perte de mémoire<sup>2</sup> -Fréquence indéterminée: neuropathie périphérique<sup>2</sup>, troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars)<sup>2</sup>, étourdissements<sup>2</sup>, paresthésie<sup>3</sup>. Affections vasculaires -Peu fréquent: bouffées de chaleur<sup>2</sup>, hypertension<sup>2</sup> Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales -Peu fréquent: toux<sup>2</sup> Affections gastro-intestinales -Fréquent: constipation<sup>2</sup>, nausées<sup>2</sup>, douleurs abdominales<sup>2,3</sup> diarrhée<sup>2</sup> flatulence -Peu fréquent: dyspepsie<sup>2</sup>, reflux gastro-œsophagien<sup>2</sup>, nausées<sup>2</sup>; sécheresse buccale<sup>4</sup>; gastrite -Rare: pancréatite<sup>2</sup> -Fréquence indéterminée: diarrhée<sup>2</sup> pancréatite<sup>2</sup>; constipation<sup>2</sup> Affections hépatobiliaires -Rare: élévation des transaminases hépatiques<sup>2</sup> -Très rare: ictère<sup>2</sup>, hépatite<sup>2</sup> -Fréquence indéterminée: hépatite<sup>2</sup>, lithiase biliaire<sup>2</sup>, cholestase<sup>2</sup> Affections de la peau et du tissu sous-cutané -Peu fréquent: prurit<sup>2,4</sup>, éruption cutanée<sup>2,4</sup>, urticaire<sup>2,4</sup> -Fréquence indéterminée: syndrome de Stevens-Johnson<sup>2</sup>, érythème polymorphe<sup>2</sup> Affections musculo-squelettiques et systémiques -Fréquent myalgie<sup>2,4</sup> -Peu fréquent arthralgie<sup>2</sup>; spasmes musculaires<sup>3</sup>; douleur cervicale<sup>2</sup>; dorsalgies<sup>2</sup>; faiblesse musculaire<sup>4</sup>; douleur dans les extrémités<sup>4</sup> -Rare: myopathie (y compris myosite)<sup>2</sup>, rhabdomyolyse<sup>2</sup>, syndrome lupique, rupture musculaire -Très rare: arthralgie<sup>2</sup> -Fréquence indéterminée: myopathie nécrasante auto-immune<sup>2</sup>, troubles tendineux<sup>2</sup>, parfois compliqués par une rupture<sup>2</sup>, arthralgie<sup>2</sup>, myalgie<sup>2</sup>; myopathie/rhabdomyolyse<sup>2</sup> Affections du rein et des voies urinaires -Très rare: hématurie<sup>2</sup> Affections des organes de reproduction et du sein -Très rare: gynécomastie<sup>2</sup> Troubles généraux et anomalies au site d'administration -Fréquent asthénie<sup>2</sup>, fatigue<sup>2</sup> -Peu fréquent douleur thoracique<sup>2</sup>, douleur<sup>2</sup>, asthénie<sup>2</sup>, œdème périphérique<sup>4</sup> -Fréquence indéterminée: œdème<sup>2</sup>, asthénie<sup>2</sup> Investigations -Fréquent: Élévation des ALAT et/ou des ASAT<sup>4</sup> -Peu fréquent: Élévation des ALAT et/ou des ASAT<sup>3</sup>; élévation des taux sanguins de CPK<sup>3</sup>; élévation de la gamma-glutamyl-transférase<sup>3</sup>; résultats anormaux des tests de la fonction hépatique<sup>3</sup>.<sup>1</sup> La fréquence dépendra de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension) -pour la rosuvastatine: Profil d'effets indésirables de la rosuvastatine basé sur des données émanant d'études cliniques et reposant sur une vaste expérience postérieure à la mise sur le marché.<sup>3</sup> Ezétimibe en monothérapie. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ezétimibe (N=2396), selon une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (N=1159)<sup>4</sup> Ezétimibe administré en association avec une statine. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ezétimibe administré en association avec une statine (N=11308), selon une incidence supérieure à celle observée avec la statine administrée seule (N=9361)<sup>5</sup> Autres effets indésirables de l'ézétimibe, rapportés après la mise sur le marché. Étant donné que ces événements indésirables ont été identifiés sur la base de notifications spontanées, leurs véritables fréquences ne sont pas connues et ne peuvent être exprimées. Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG CoA réductase, l'incidence des effets indésirables du médicament a tendance à dépendre de la dose. **Effets rénaux:** Une protéinurie, détectée lors de l'analyse d'urine par bandelette réactive et le plus souvent d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par la rosuvastatine. Une modification des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau «+++» ou davantage a été observée temporairement au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients, ainsi que chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure de la modification de «absence ou traces» à «++» a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience postérieure à la mise sur le marché. Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine, mais les études cliniques montrent que son incidence est faible. **Effets sur les muscles squelettiques:** On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques, par exemple des myalgies, des myopathies (y compris la myosite) et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse avec ou sans dysfonctionnement rénal aigu, chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez des patients traités par rosuvastatine; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5xLSN), le traitement sera interrompu. **Effets hépatiques:** Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a observé une augmentation des transaminases liée à la dose chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine; la majorité de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. **Les effets indésirables suivants ont été notifiés sous certaines statines:** Dysfonction sexuelle "Cas exceptionnels de pneumonie interstitielle, en particulier lors de traitements à long terme. Le nombre de rapports de rhabdomyolyse, d'événements rénaux sévères et d'événements hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) est plus élevé avec la dose de rosuvastatine de 40 mg. **Valeurs biologiques** Au cours des études cliniques contrôlées menées en monothérapie, l'incidence des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥ 3 x LSN, successives) a été similaire avec l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les études cliniques d'administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités par ezétimibe en association à une statine, et de 0,4 % chez les patients traités par une statine seule. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et non associées à une cholestase; les valeurs sont revenues aux valeurs initiales à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement. Dans les essais cliniques, des taux de CK > 10 x LSN ont été observés chez 4 des 1 674 patients sous ezétimibe seul (soit 0,2 %) contre 1 des 786 patients sous placebo (soit 0,1 %); ainsi que chez 1 des 917 patients sous ezétimibe associé à une statine (soit 0,1 %) contre 4 des 929 patients sous statine seule (soit 0,4 %). Il n'y a pas eu d'augmentation excessive des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe en comparaison avec le groupe témoin (placebo ou statine seule). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. **Rosuvastatine:** Dans une étude clinique menée chez les enfants et les adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations des taux de créatine kinase > 10 x LNS et la survenue symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez les adultes. A d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents et chez les adultes. **Ezétimibe:** Patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) Dans une étude menée chez des enfants (âgés de 6 à 10 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n=138), des élévations des ALAT et/ou ASAT (≥ 3 x LSN, successives) ont été observées chez 1,1 % des patients (1 patient) dans le groupe ezétimibe, contre 0 % des patients dans le groupe placebo. Aucune élévation des taux de CK (≥ 10 x LSN) n'a été rapportée. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Dans une autre étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT (≥ 3 x LSN, successives) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) dans le groupe ezétimibe/simvastatine, contre 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des taux de CK (≥ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après utilisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B - 1060 Bruxelles. Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail : [adversedrugreactions@afmp.be](mailto:adversedrugreactions@afmp.be) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** MYLAN EPD bvba/sprl, Terhulpssteenweg 6A/B-1560 Hoeilaar. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE536257. Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE536266. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 11.10.2018 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 07/2019. **Délivrance** : médicament soumis à prescription médicale.

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

TOUT LE MONDE L'ATTENDAIT ... MYLAN L'A FAIT !

# LA COMBINAISON rosuvastatine/ézétimibe

## Étonnamment PUISSANT !



- L'efficacité est optimisée grâce à la double inhibition<sup>1</sup>
- Les valeurs cibles de LDL-C \* atteintes beaucoup plus souvent <sup>2-3 \*\*</sup>
- Un impact nettement plus important sur la réduction du LDL-C que chaque molécule utilisée en monothérapie<sup>4-5</sup>
- La facilité d'une combinaison à dose fixe : **1 SEUL comprimé/jour**
- Une bonne tolérance<sup>3,6</sup>

 **MYROSOR®**  
Rosuvastatine/ézétimibe

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

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