

FÉVRIER 2023

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

# Louvain édical

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2022

02

La nouvelle génération de **NovoPen®**

Vos stylos à insuline connectés.  
Où que vous soyez.



Découvrez tous les avantages  
des nouveaux stylos



BE22NP600006 - JAN 2022

NovoPen® 6 ))  
NovoPen Echo® Plus ))

NovoPen® 6 et NovoPen Echo® Plus peuvent être utilisés avec toutes les insulines en Penfill® de Novo Nordisk.

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. 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. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

## RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

## ÉDITION

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

Président du Conseil  
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 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

Sergey Nivens - stock.adobe.com

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

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

# SOMMAIRE

FÉVRIER 2023

## INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2022

### ÉDITORIAL

47

#### Que retenir de l'année 2022?

Cédric Hermans

### BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

48-56

#### Le PTTi au laboratoire : automatisation du dosage de l'ADAMTS13

Marie-Astrid van Dievoet, Catherine Lambert, Véronique Deneys, Madeleine Rousseaux,  
Pascale Saussoy

#### Implémentation d'une technique de génotypage érythrocytaire par PCR en temps réel

Thibaut Gervais, Corentin Streel, Véronique Deneys

#### La révision du profil d'immunisation des patients hyperimmunisés anti-HLA permet d'accélérer le chemin vers la greffe

Corentin Streel, Arnaud Devresse, Yannick France, Valérie Dumont, Thibaut Gervais,  
Martine De Meyer, Tom Darius, Antoine Buemi, Michel Mourad, Eric Goffin, Nada Kanaan,  
Véronique Deneys

#### Nouvelle prise en charge des réactions transfusionnelles à la banque de sang

Sarah Peeraer, Virginie Chapelle, Louise Guillaume, Corentin Streel,  
Véronique Deneys

#### Le sang 0 négatif : bon usage de ce nouvel or rouge

Véronique Deneys, Urszula Luyten, Youssra Khaouch, Christine Pirllet,  
Corentin Streel

## CARDIOLOGIE

57-60

**En 2022 du nouveau pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ?**

**En 2022, du nouveau pour le traitement de l'insuffisance tricuspide sévère ?**

Anne Catherine Pouleur , Joëlle Kefer, Agnès Pasquet

## CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE

61-68

**Diagnostic prénatal de la coarctation de l'aorte : un challenge encore aujourd'hui**

Catherine Barrea, Karlien Carbonez

**Des pistes cliniques pour le diagnostic et le pronostic du syndrome de tachycardie posturale en pédiatrie**

Jelena Hubrechts

**L'hypertension pulmonaire sévère après correction d'une cardiopathie congénitale**

Lien Meirlaen, Stéphane Moniotte

## CHIRURGIE HÉPATO-BILIO-PANCRÉATIQUE

69-80

**Réponse radiologique et métabolique prédisent au mieux la probabilité d'une résection chirurgicale complète, en association à la réponse clinique et biologique**

Laurence Annet, Anca Dragean, Renaud Lhommel

**Le point de vue de l'oncologue**

Astrid De Cuyper, Ivan Borbath

**Le point de vue du radiothérapeute**

Geneviève van Ooteghem

**Chirurgie pancréatique et résections vasculaires à l'ère du traitement néoadjuvant**

Lancelot Marique, Catherine Hubert

**Grader la réponse tumorale : vers des réponses pathologiques complètes ?**

Delphine Hoton

**Rôle du Coordinateur de Soins en Oncologie (CSO) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du pancréas**

Marianne Demorcy

## CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

81-87

### Évaluation fonctionnelle en chirurgie de la main

Xavier Libouton, Olivier Barbier

### Nouvelle approche dans les infections ostéoarticulaires : la phagothérapie ?

Randy Buzisa Mbuku, Hervé Poilvache, Maïte Van Caeter, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu

### Avancées et perspectives dans le traitement des fractures non consolidées

Anaëlle Mottet, Julie Manon, Robin Evrard, Karim Tribak, Dan Putineanu, Pierre-Louis Docquier, Thomas Schubert, Olivier Cornu

### Grefe osseuse autologue obtenue à partir de l'ingénierie tissulaire dans le traitement des pseudarthroses congénitales du tibia

Othmane Miri, Solange de Wouters, Pierre-Louis Docquier

## DERMATOLOGIE

88-92

### Les inhibiteurs JAK en dermatologie : innovation, mais quid en terme de sécurité ?

Axel De Greef, Marie Baeck

## HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

93-100

### Une protéine hépatique induit de l'insulinorésistance à distance du foie : de la physiopathologie au dépistage des patients

Nicolas Lanthier

### De nouveaux critères simples non-invasifs pour le diagnostic de l'hypertension portale et son traitement chez le patient cirrhotique

Bénédicte Delire

### Les soins palliatifs chez le patient cirrhotique : une option trop souvent oubliée...

Géraldine Dahlqvist

### Nouveaux traitements et stratégies dans les MICI en 2022

Olivier Dewit

### Consensus belge dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable : stratégies thérapeutiques

Hubert Piessevaux

## HÉMATOLOGIE

101-108

**Le CD19 comme cible thérapeutique innovante dans le lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire**

Sarah Bailly, Eric Van Den Neste, Stefan N. Constantinescu

## HÉMOSTASE ET THROMBOSE

109-117

**Ne pas remplacer l'AVK par un anticoagulant oral direct dans la FA rhumatismale (Etude Invictus)**

**Prévenir les thromboses sans compromettre l'hémostase: les premiers succès de l'asundexian, inhibiteur oral du FXI, dans la fibrillation atriale (Etude PACIFIC-AF)**

**Inhibiteur oral du FXIa (milvexian) associé aux antiagrégants plaquettaires: moins de récurrences d'AVC ischémiques sans risque de saignement grave. L'étude AXIOMATIC-SSP (*Secondary Stroke Prevention*)**

**Thérapie génique de l'hémophilie A: entre enthousiasme et prudence**

**Traiter l'hémophilie A par un anticorps bi-spécifique: une option validée pour les patients non sévèrement atteints (Etude Haven 6) et les nouveau-nés (Etude Haven 7)**

Cédric Hermans, Catherine Lambert

## NÉPHROLOGIE

118-124

**Faut-il arrêter les inhibiteurs du système rénine angiotensine dans la maladie rénale chronique sévère (stade G4-G5) ?**

Guillaume Fernandes, Laura Labriola

**Prescription des nouveaux traitements néphroprotecteurs**

Michel Jadoul, Nathalie Demoulin, Johann Morelle

**Nouvelles thérapies dans la néphropathie à IgA**

Yassin Akachar, Johann Morelle, Nathalie Demoulin

## NEUROCHIRURGIE

125-127

**Le bras robotisé pour l'implantation d'EEG-invasif en épilepsie réfractaire**

Vincent Joris, Patrice Finet, Christian Raftopoulos

## OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE

128-132

### **La biothérapie pour la rhinosinusite chronique avec des polypes nasaux**

Valerie Hox, Caroline Huart, Philippe Rombaux, Caroline de Toeuf

**Depuis 2015, plus de 250 parotidectomies sous contrôle du nerf facial par neuro-monitoring ont été réalisées dans l'unité de chirurgie cervico-faciale du service d'Oto-Rhino-Laryngologie des Cliniques universitaires Saint-Luc**

Sandra Schmitz, Alexandre Biermans, William Renwart, Marc Hamoir

### **Implant cochléaire : notre défi !**

Monique Decat, Daniele Desiati, Anaïs Gregoire

## PNEUMOLOGIE

133-141

### **Apnées obstructives liées sommeil : nouveaux traitements de type médicamenteux**

Charlotte Smetcoren, Gimbada Benny Mwenge

### **L'immunothérapie dans le cancer du poumon : de plus en plus souvent, de plus en plus tôt**

Thierry Pieters

### **Allergologie : le cannabis, source d'une vague de maladies allergiques potentiellement sévères**

Françoise Pirson

### **Kinésithérapie respiratoire : nouveautés en mouvement**

Gregory Reychler

### **BPCO : les nouvelles recommandations internationales GOLD**

Giuseppe Liistro

### **Maladies rares : ERN-LUNG**

Sophie Gohy, Antoine Froidure

### **Asthme : l'ère des traitements ciblés et des interactions ORL-pneumologie**

Charles Pilette

## PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

---

142-147

### Pour introduire

**L'apport des groupes dans l'accompagnement pre- et post-diagnostic d'un trouble du spectre de l'autisme**

**La consolidation du temps juridique dans l'équipe SOS-enfants**

Stéphanie Mazzone, Anne Wintgens, Valentine d'Aspremont, Adeline Hanzir, Estelle Mousset, Sophie Vanhalewyn, Emmanuel de Becker

## RHUMATOLOGIE

---

148-151

**Lupus érythémateux disséminé**

**Sclérose systémique**

**Myopathies inflammatoires idiopathiques**

Frédéric A. Houssiau, Farah Tamirou



## BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

Véronique Deneys, Antoine Buemi, Virginie Chapelle, Tom Darius, Martine De Meyer, Arnaud Devresse, Yannick France, Valérie Dumont, Thibaut Gervais, Eric Goffin, Louise Guillaume, Nada Kanaan, Youssra Khaoouch, Catherine Lambert, Urszula Luyten, Michel Mourad, Sarah Peeraer, Christine Pirlet, Madeleine Rousseaux, Corentin Streel, Marie-Astrid van Dievoet, Pascale Saussoy

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 48-56*

L'année 2022 a été celle du retour progressif à la normale après la pandémie COVID-19. Une occasion d'optimiser les processus parfois mis à mal et de mettre à jour les procédures. Une opportunité de se lancer dans de nouveaux défis : réfléchir à l'acquisition de nouveaux équipements pour les années à venir, à l'implémentation de nouvelles techniques plus sensibles, plus rapides, mieux adaptées aux besoins des prescripteurs.

Au sein du **Laboratoire d'hématologie spéciale**, et en particulier dans le secteur de **l'hémostase spécialisée**, l'automatisation du dosage de la protéine ADAMTS13 était indispensable pour le diagnostic et le suivi biologique des patients présentant un purpura thrombotique thrombocytopenique immun (PTTI). Le décours de cette affection, peu fréquente, peut être rapidement péjoratif en l'absence d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée, guidée par le dosage d'ADAMTS13. Ce dernier permet également d'identifier les patients à risque de rechute qui doivent ainsi bénéficier d'un traitement préventif.

La détermination des groupes sanguins érythrocytaires s'effectue la plupart du temps sans difficulté, par des techniques sérologiques. Cependant, dans certaines situations, il est nécessaire de recourir à des techniques de biologie moléculaire. Le **Laboratoire d'immunohématologie – biologie moléculaire** a implémenté une technique de PCR en temps réel qui permet de réaliser un génotypage érythrocytaire très étendu et de détecter des variants antigéniques passés inaperçus en technique sérologique. Il s'agit d'un outil indispensable pour la détermination de groupes sanguins chez des patients polytransfusés et pour la sélection de poches pour des personnes ayant un groupe sanguin variant ou en délétion.

On sait depuis plus de 50 ans que le système HLA joue un rôle central dans l'immunité humaine et qu'il constitue aussi l'un des principaux obstacles à la transplantation d'organe. L'implication des anticorps anti-HLA dans le rejet précoce et tardif est indiscutable. Le **Laboratoire d'immunologie leuco-plaquettaire** a implémenté en 2021 un nouveau test pour une identification plus spécifique des anticorps anti-HLA cliniquement plus pertinents, permettant de faciliter l'attribution d'un greffon. Durant cette année 2022, les dossiers des patients en attente d'une greffe rénale et qui présentaient des anticorps anti-HLA ont été revus et des contrôles ont été réalisés sur d'anciens sérums en utilisant la nouvelle technique. Ceci a permis de retirer des spécificités anticorps « interdites » chez plus de la moitié des patients augmentant ainsi leur chance de bénéficier d'un greffon compatible. Six patients ont reçu un greffon rénal portant un antigène HLA précédemment répertorié comme interdit avec l'ancienne technologie et retiré après la révision. Actuellement, ces patients ont, tous, montré un greffon fonctionnel sans complication immunologique. Ces résultats seront présentés au congrès de l'EFI (*European Foundation for Immunogenetics*) en avril 2023.

Bien que la transfusion soit une procédure thérapeutique courante et bénéfique pour le patient, elle peut s'accompagner de réactions transfusionnelles. Le diagnostic de celles-ci est parfois flou et malaisé. Le secteur **Hémovigilance** de la transfusion a dessiné de nouveaux algorithmes décisionnels à partir de la symptomatologie majeure présentée par le patient et du composant sanguin incriminé dans la réaction. Ces algorithmes ont pour but d'orienter vers un diagnostic et, pour ce faire, de déterminer les contrôles et les tests de laboratoire qui doivent être réalisés dans chaque situation. Ces algorithmes ont fait l'objet d'une publication dans la revue de la Société Francophone de Transfusion Sanguine.

Bien que des prémices le laissaient suspecter déjà en 2021, la situation de l'approvisionnement en concentrés érythrocytaires de groupe sanguin O négatif s'est encore fortement aggravée durant l'année 2022. La **Banque de sang**, en concertation avec la direction médicale et le Comité de transfusion, a dû y faire face en mettant en place différentes actions pour tenter d'endiguer l'« hémorragie ». Ceci fait l'objet d'une procédure particulière : mise en place d'indicateurs très stricts et surveillés de façon très étroite, priorisation des indications transfusionnelles, distribution unitaire exclusive (en dehors des situations hémorragiques), décision médicale de transfuser des concentrés érythrocytaires Rh positifs à des receveurs Rh négatifs. Diverses évaluations très précises de cette situation sont encore en cours et seront soumises prochainement à publications. Une action concertée a été mise en place au sein des hôpitaux du réseau et des initiatives sont également prises au niveau national.

Finalement, l'année 2022 a également été celle de la publication d'une nouvelle directive européenne et de nouveaux standards EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines*) définissant désormais le sang comme SoHO (*Substance of Human Origin*), au même titre que les cellules et les tissus. C'est la raison pour laquelle, il a été décidé que la Banque de sang et le laboratoire d'immunologie érythrocytaire rejoignent le Département des Banques le 1er janvier 2023.

## CARDIOLOGIE

Anne-Catherine Pouleur, Joëlle Kefer, Agnès Pasquet

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 57-60*

L'année 2022 a été marquée par de nombreuses nouveautés dans les domaines de l'insuffisance cardiaque, du traitement des valvulopathies. Ces progrès vont certainement faire évoluer notre pratique quotidienne, le traitement de nombreux patients.

## CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE

Jelena Hubrechts, Catherine Barrea, Lien Meirlaen, Karlien Carbonez, Stéphane Moniotte

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 61-68*

En 2022, trois grands thèmes en cardiologie pédiatrique ont retenu toute notre attention. De la vie foetale à l'adolescence, les sujets sont très variés et illustrent ainsi le large champ de compétence de notre équipe de pédiatres cardiologues.

Premièrement, malgré le fait que la coarctation de l'aorte (CoAo) est une des cardiopathies congénitales les plus fréquentes, son diagnostic prénatal reste un challenge. La subtilité des signes échographiques de la CoAo lors de l'examen morphologique du 2ème trimestre de grossesse rend le dépistage difficile. Or, le pronostic de ces patients dépend d'une prise en charge rapide en période néonatale. Le développement de l'IRM cardiaque foetale et des connaissances en cardio-génétiques tentent à améliorer le dépistage de cette malformation cardiaque.

Deuxièmement, le syndrome de tachycardie posturale (POTS) est un syndrome affectant la qualité de vie de nos patients adolescents. Des paramètres simples tels que la fréquence cardiaque et la tension artérielle durant un test sur table basculante, permettent d'orienter la prise en charge ainsi que le pronostic donné aux patients. Une nouvelle hypothèse sur l'étiologie du POTS est évoquée depuis la vaccination contre le COVID-19.

Troisièmement, l'hypertension pulmonaire (HTP) en période post-opératoire de cardiopathie congénitale est une complication grave, pouvant mener à une dilatation aiguë du ventricule droit, un collapsus circulatoire et le décès du patient. Sur les dernières années, l'utilisation de vasodilatateurs pulmonaires dans le traitement de l'HTP post-opératoire est devenue « à la mode ». Une remise en question de cette pratique est abordée dans la dernière partie de cet article.

## CHIRURGIE HÉPATO-BILIO-PANCRÉATIQUE

Lancelot Marique, Astrid De Cuyper, Laurence Annet, Anca Dragean, Pierre Goffette, Delphine Hoton, Renaud Lhommel, Geneviève Van Ooteghem, Ivan Borbath, Catherine Hubert

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 69-80*

### **Innovations dans la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique « limite résécable » ou « localement avancé », en 2022 : que retenir ?**

L'année 2022 a été riche en innovations dans la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas borderline ou localement avancé et offre de nouvelles opportunités de traitements multimodaux aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Nous vous illustrons ici par deux histoires cliniques, l'importance de la prise en charge pluridisciplinaire pour ce type de patients. Nous vous détaillons ensuite, par spécialité, les innovations et spécificités propres à chacun, dont l'expertise est capitale au sein du groupe.

## CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Xavier Libouton, Othmane Miri, Randy Buzisa Mbuku, Anaëlle Mottet, Julie Manon, Robin Evrard, Hervé Poilvache, Solange de Wouters, Karim Tribak, Dan Putineanu, Maïte Van Cauter, Vincent Druez, Jean-Emile Dubuc, Jean-Cyr Yombi, Nadia Irida, Ludovic Kaminski, Simon Vandergugten, Alin Sirbu, David Mathieu, Maxime Bonnelance, Loïc Thoreau, Daniel Morcillo, Emmanuel Thienpont, Thomas Schubert, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Olivier Barbier, Olivier Cornu

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 81-87*

La limitation des moyens financiers en soins de Santé nous appelle à justifier de nos choix en apportant la preuve d'une amélioration réelle pour le patient, traduite par sa capacité à réintégrer rapidement le circuit économique et le retour à une vie sociale active, ou encore en développant des techniques moins invasives qui permettent de réduire la période d'incapacité ou les complications auxquelles le patient est exposé. Le service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie a choisi de mettre en évidence différentes approches dans ce cadre : le bénéfice d'une évaluation fonctionnelle en chirurgie de la main quant à l'objectivation du bénéfice de différentes modalités thérapeutiques, les perspectives, encore précoces, de traitement par phages dans les infections d'implants orthopédiques par des bactéries multirésistantes, sans devoir recourir à des chirurgies lourdes, et deux approches biologiques et bio-technologiques pour obtenir la guérison des défauts de consolidation des fractures, sans exposer le patient aux complications d'un prélèvement osseux autologue.

## DERMATOLOGIE

Axel De Greef, Marie Baeck

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 88-92*

L'arrivée des inhibiteurs de Janus-Kinase (JAKi) dans l'arsenal thérapeutique en dermatologie permet une évolution considérable de la prise en charge de certaines pathologies inflammatoires comme la *dermatite atopique*, ou les maladies auto-immunes comme la *pelade* (alopecia areata) ou le *vitiligo*. Le profil d'action large des JAKi au niveau du blocage des cytokines, bénéfique en termes d'efficacité, implique toutefois une certaine prudence au niveau du profil de sécurité de ce groupe de molécules. Cet article se veut faire le point sur les dernières données de sécurité des JAKi. Il en ressort qu'il est fondamental de distinguer le risque en fonction des populations traitées et des pathologies ciblées par ces molécules. La prudence reste de mise chez les patients âgés, les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires incluant un tabagisme actif ou ancien conséquent, et les patients présentant des antécédents oncologiques.

## HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

Géraldine Dahlqvist, Bénédicte Delire, Olivier Dewit, Nicolas Lanthier, Hubert Piessevaux

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 93-100*

L'année 2022 a été riche en enseignements et en recommandations en hépatologie. En effet, des études animales et humaines ont montré que la stéatose hépatique était étroitement liée à l'insulinorésistance, justifiant non-seulement de rechercher un diabète chez un patient présentant une stéatose hépatique mais également d'évaluer la sévérité de l'éventuelle atteinte hépatique des patients diabétiques. Par ailleurs, de nouvelles recommandations (Baveno VII) ont été publiées en 2022 et proposent des valeurs seuils d'élastométrie hépatique pour le dépistage de l'hypertension portale cliniquement significative en cas d'hépatopathie chronique avancée compensée et son traitement par  $\beta$ bloquant non cardio-sélectif afin de prévenir le premier épisode de décompensation cirrhotique. Enfin, l'*American Association for the Study of Liver Diseases* a publié en janvier 2022 un guide sur la prise en charge palliative des patients atteints de cirrhose décompensée chez qui une transplantation hépatique n'est pas indiquée. Dans le domaine des maladies inflammatoires du tube digestif, deux nouveaux médicaments sont venus renforcer le traitement de la rectocolite en Belgique en 2022 : le filgotinib et l'ozanimod. De plus, la première étude randomisée contrôlée de comBIothérapie a été réalisée : l'étude « VEGA ». Cette étude est la première randomisée qui s'intéresse à l'association de biologiques dans le domaine des maladies inflammatoires digestives. *A contrario*, l'étude « SPARE » s'est intéressée à une stratégie de décroissance des traitements plus particulièrement chez les patients atteints de maladie de Crohn. Enfin, un groupe d'experts belges s'est réuni à de nombreuses reprises au cours des années 2021 et 2022 afin d'établir les recommandations belges de prise en charge du syndrome de l'intestin irritable. Le produit de ce travail exhaustif a été publié en avril 2022.

## HÉMATOLOGIE

Sarah Bailly, Eric Van Den Neste, Stefan N. Constantinescu

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 101-108*

Les caractéristiques propres du marqueur cellulaire CD19 en font une cible thérapeutique idéale dans le traitement des lymphomes B. Plusieurs molécules ciblant le CD19 sont disponibles depuis peu, ou en cours de développement, et montrent des résultats prometteurs dans cette indication. Cela semble particulièrement vrai dans la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires comme le démontrent les résultats des différentes études disponibles décrites dans cet article. Le choix de la bonne molécule et de la meilleure séquence pour ces traitements reste encore à définir.

## HÉMOSTASE ET THROMBOSE

Cédric Hermans, Catherine Lambert

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 109-117*

### Quoi de neuf en 2022 ?

Nous résumons ci-dessous 5 sujets qui ont retenu notre attention en 2022 en lien avec les anticoagulants et l'hémophilie. Il s'agit du traitement par rivaroxaban de la fibrillation atriale (FA) associée à la valvulopathie rhumatismale. Nous abordons ensuite le rôle de nouveaux anticoagulants ciblant le FXI tant pour la prévention des accidents thrombo-emboliques liés à la FA que pour celle des récurrences d'AVC ischémiques. À propos de l'hémophilie, nous détaillons les résultats de la plus vaste étude de thérapie génique de l'hémophilie A jamais menée. Nous concluons par les succès thérapeutiques de l'émicizumab, un anticorps bispécifique mimant le facteur VIII, dont l'efficacité a été démontrée parmi les patients présentant une forme non sévère d'hémophilie A (Haven 6) et chez les nouveau-nés avec hémophilie A sévère (Haven 7).

## NÉPHROLOGIE

Guillaume Fernandes, Yassin Akachar, Laura Labriola, Michel Jadoul, Nathalie Demoulin, Johann Morelle

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 118-124*

Nous discutons les résultats négatifs d'un essai randomisé contrôlé de l'arrêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des sartans dans la maladie rénale chronique au stade G4 ou G5. Nous discutons ensuite les modalités d'initiation du traitement par dapagliflozine et finerenone dans la maladie rénale chronique. Enfin, nous revoyons les progrès récents dans le traitement de la néphropathie à IgA.

## NEUROCHIRURGIE

Vincent Joris, Patrice Finet, Christian Raftopoulos

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 125-127*

L'année 2022 nous aura vu acquérir un bras robotisé neuronavigué (Stealth Autoguide de Medtronic) pour l'implantation des électrodes d'EEG invasif. Tel qu'estimé, celui-ci nous a permis de largement améliorer la précision de nos implantations et d'amener une meilleure sécurité pour nos patients.

## OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE

Valerie Hox, Caroline Huart, Philippe Rombaux, Caroline de Toeuf, Sandra Schmitz, Alexandre Biermans, William Renwart, Marc Hamoir, Monique Decat, Daniele Desiati, Anaïs Gregoire

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 128-132*

Pour l'année 2022, le service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale s'est concentré sur le bien-être de nos patients dans toutes les disciplines de notre spécialité. Tout d'abord, nous avons eu le plaisir d'obtenir le remboursement des produits biologiques tant attendus pour le traitement des patients atteints d'une rhinosinusite chronique avec des polypes nasaux.

Ces nouvelles thérapies sont capables d'aider un nombre substantiel de patients dont la maladie ne peut être contrôlée par les traitements médicaux et chirurgicaux habituels. Ensuite, nous avons pu analyser une série de plus de 250 patients qui ont été opérés d'une parotidectomie avec un neuromonitoring peropératoire. Nous avons constaté que la préservation de la fonction du nerf facial était significativement meilleure par rapport aux données précédemment rapportées sur les parotidectomies sans neuromonitoring. Enfin, dans le domaine de l'implantation cochléaire pour les patients atteints d'une déficience auditive sévère, nous préparons l'avenir. De nouvelles techniques ont été développées pour préserver l'audition résiduelle lors de l'introduction de l'implant dans la cochlée, comme la chirurgie robotique et l'électrocochléographie peropératoire. Ces techniques nous permettront d'augmenter les indications de l'implantation, ce qui conduira à un plus grand nombre de patients qui seront aidés par cette technologie qui change la vie.

## PNEUMOLOGIE

Charlotte Smetcoren, Gimlada Benny Mwenge, Thierry Pieters, Françoise Pirson, Gregory Reyckler, Giuseppe Liistro, Sophie Gohy, Antoine Froidure, Charles Pilette

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 133-141*

La médecine respiratoire se personnalise au gré d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux endotypes des pathologies pulmonaires, fréquentes (SAS, cancer bronchique, BPCO, asthme et allergies) ou plus rares (pathologies interstitielles diffuses, mucoviscidose), de manière complémentaire de soins plus génériques bénéficiant au plus grand nombre (tels que conseils d'éviction environnementale, exercice physique). Cet article décline ces concepts enthousiasmants dans les principales maladies respiratoires en y développant les avancées majeures en 2022.

## PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

Stéphanie Mazzone, Anne Wintgens, Valentine d'Aspremont, Adeline Hanzir, Estelle Mousset, Sophie Vanhalewyn, Emmanuel de Becker

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 142-147*

Deux volets cliniques sont évoqués cette année pour le Service de Psychiatrie Infanto-Juvenile des Cliniques universitaires Saint-Luc. Ils traduisent les offres d'aide et de soins mises en place au regard de l'augmentation des situations de détresse psychique des enfants, des adolescents et de leur entourage. Le premier volet concerne le déploiement des activités du centre de référence des troubles du spectre de l'autisme, à savoir la mise en place d'un groupe de stimulation précoce pour les jeunes enfants en attente de diagnostic ainsi qu'un groupe de formation « parents » après le diagnostic. Le second est constitué par la consolidation du temps juridique au sein de l'équipe SOS-Enfants des Cliniques ; nous montrerons le bien-fondé et les apports de cette fonction spécifique dans les cas complexes de maltraitance infanto-juvénile.

## RHUMATOLOGIE

Frédéric A. Houssiau, Farah Tamirou

*Louvain Med 2023; 142 (2) : 148-151*

Les rhumatologues sont les internistes spécialisés dans la prise en charge des maladies systémiques. Le Service de Rhumatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc a acquis une réputation internationale dans ce domaine, en particulier dans le traitement du lupus érythémateux disséminé (LED), de la sclérose systémique (sclérodermie) et des myopathies inflammatoires idiopathiques. Le Service bénéficie d'ailleurs officiellement d'une reconnaissance européenne via l'European Reference Network *ReCONNET*. Nous souhaitons résumer quelques-unes des innovations thérapeutiques récentes dans nos domaines d'excellence.

# INNOVATIONS 2022

## ÉDITORIAL

---

### QUE RETENIR DE L'ANNÉE 2022 ?

Au titre de rédacteur en Chef, je ne peux que me réjouir et me féliciter de partager avec vous cette formidable 8ème 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 propose une rétrospective des nouveautés et innovations de l'année précédente.

L'édition 2023 est particulièrement riche. En témoignent les 15 disciplines représentées, les 51 contributions qui alimentent ce numéro spécial et surtout l'implication active de plus 100 auteurs d'horizons multiples qui ont consacré le début de cette année à la rédaction d'articles de qualité.

Nouveautés thérapeutiques, avancées diagnostiques, nouvelles guidelines, actualités techniques et chirurgicales, psychiatrie adulte et infantile, autant de sujets variés qui jalonnent ce numéro et devraient satisfaire les attentes d'un large lectorat.

Cette édition reflète surtout un engagement actif de nombreux services et de multiples collègues animés par la motivation de partager leur expertise dans un contexte hospitalier difficile.

Je tiens à les remercier d'avoir consacré tant de temps, d'enthousiasme et d'énergie à la rédaction d'articles sans lesquels ce numéro n'aurait pas vu le jour.

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

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

Dans la foulée de cette édition, je vous convie également à soumettre tout au long de l'année 2023 des articles d'horizons variés, qu'ils concernent des innovations, des nouvelles lignes de conduite ou qu'ils soient inspirés par votre expertise quotidienne. Je vous invite également à suivre les webinaires que nous programmerons dans le courant de l'année.

Pr. Cédric Hermans  
Rédacteur en Chef

# INNOVATIONS 2022 EN BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

L'année 2022 a été celle du retour progressif à la normale après la pandémie COVID-19. Une occasion d'optimiser les processus parfois mis à mal et de mettre à jour les procédures. Une opportunité de se lancer dans de nouveaux défis : réfléchir à l'acquisition de nouveaux équipements pour les années à venir, à l'implémentation de nouvelles techniques plus sensibles, plus rapides, mieux adaptées aux besoins des prescripteurs.

Au sein du **Laboratoire d'hématologie spéciale**, et en particulier dans le secteur de l'**hémostase spécialisée**, l'automatisation du dosage de la protéine ADAMTS13 était indispensable pour le diagnostic et le suivi biologique des patients présentant un purpura thrombotique thrombocytopénique immun (PTTi). Le décours de cette affection, peu fréquente, peut être rapidement péjoratif en l'absence d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée, guidée par le dosage d'ADAMTS13. Ce dernier permet également d'identifier les patients à risque de rechute qui doivent ainsi bénéficier d'un traitement préventif.

La détermination des groupes sanguins érythrocytaires s'effectue la plupart du temps sans difficulté, par des techniques sérologiques. Cependant, dans certaines situations, il est nécessaire de recourir à des techniques de biologie moléculaire. Le **Laboratoire d'immunohématologie – biologie moléculaire** a implémenté une technique de PCR en temps réel qui permet de réaliser un génotypage érythrocytaire très étendu et de détecter des variants antigéniques passés inaperçus en technique sérologique. Il s'agit d'un outil indispensable pour la détermination de groupes sanguins chez des patients polytransfusés et pour la sélection de poches pour des personnes ayant un groupe sanguin variant ou en délétion.

On sait depuis plus de 50 ans que le système HLA joue un rôle central dans l'immunité humaine et qu'il constitue aussi l'un des principaux obstacles à la transplantation d'organe. L'implication des anticorps anti-HLA dans le rejet précoce et tardif est indiscutable. Le **Laboratoire d'immunologie leuco-plaquettaire** a implémenté en 2021 un nouveau test pour une identification plus spécifique des anticorps anti-HLA cliniquement plus pertinents, permettant de faciliter l'attribution d'un greffon. Durant cette année 2022, les dossiers des patients en attente d'une greffe rénale et qui présentaient des anticorps anti-HLA ont été revus et des contrôles ont été réalisés sur d'anciens sérums en utilisant la nouvelle technique. Ceci a permis de retirer des spécificités anticorps « interdites » chez plus de la moitié des patients augmentant ainsi leur chance de bénéficier d'un greffon compatible. Six patients ont reçu un greffon rénal portant un antigène HLA précédemment répertorié comme interdit avec l'ancienne technologie et retiré après la révision. Actuellement, ces patients ont, tous, montré un greffon fonctionnel sans complication immunologique. Ces résultats seront présentés au congrès de l'EFI (*European Foundation for Immunogenetics*) en avril 2023.

Bien que la transfusion soit une procédure thérapeutique courante et bénéfique pour le patient, elle peut s'accompagner de réactions transfusionnelles. Le diagnostic de celles-ci est parfois flou et malaisé. Le secteur **Hémovigilance** de la transfusion a dessiné de nouveaux algorithmes décisionnels à partir de la symptomatologie majeure présentée par le patient et du composant sanguin incriminé dans la réaction. Ces algorithmes ont pour but d'orienter vers un diagnostic et, pour ce faire, de déterminer les contrôles et les tests de laboratoire qui doivent être réalisés dans chaque situation. Ces algorithmes ont fait l'objet d'une publication dans la revue de la Société Francophone de Transfusion Sanguine.

Bien que des prémices le laissent suspecter déjà en 2021, la situation de l'approvisionnement en concentrés érythrocytaires de groupe sanguin O négatif s'est encore fortement aggravée durant l'année 2022. La **Banque de sang**, en concertation avec la direction médicale et le Comité de transfusion, a dû y faire face en mettant en place différentes actions pour tenter d'endiguer l'« hémorragie ». Ceci fait l'objet d'une procédure particulière : mise en place d'indicateurs très stricts et surveillés de façon très étroite, priorisation des indications transfusionnelles, distribution unitaire exclusive (en dehors des situations hémorragiques), décision médicale de transfuser des concentrés érythrocytaires Rh positifs à des receveurs Rh négatifs. Diverses évaluations très précises de cette situation sont encore en cours et seront soumises prochainement à publications. Une action concertée a été mise en place au sein des hôpitaux du réseau et des initiatives sont également prises au niveau national.

Finalement, l'année 2022 a également été celle de la publication d'une nouvelle directive européenne et de nouveaux standards EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines*) définissant désormais le sang comme SoHO (*Substance of Human Origin*), au même titre que les cellules et les tissus. C'est la raison pour laquelle, il a été décidé que la Banque de sang et le laboratoire d'immunologie érythrocytaire rejoignent le Département des Banques le 1er janvier 2023.

Véronique Deneys<sup>1</sup>, Antoine Buemi<sup>2\*</sup>, Virginie Chapelle<sup>1</sup>, Tom Darius<sup>2\*</sup>, Martine De Meyer<sup>2\*</sup>, Arnaud Devresse<sup>2,3\*</sup>, Yannick France<sup>2\*</sup>, Valérie Dumont<sup>2</sup>, Thibaut Gervais<sup>1</sup>, Eric Goffin<sup>3\*</sup>, Louise Guillaume, Nada Kanaan<sup>3\*</sup>, Youssra Khaouch<sup>1</sup>, Catherine Lambert<sup>1\*</sup>, Urszula Luyten<sup>1</sup>, Michel Mourad<sup>2\*</sup>, Sarah Peeraer<sup>1</sup>, Christine Pirlet, Madeleine Rousseaux<sup>1</sup>, Corentin Streef<sup>1</sup>, Marie-Astrid van Dievoet<sup>1</sup>, Pascale Saussoy<sup>1\*\*</sup>

**MOTS-CLÉS** ► ADAMTS13, PTTi, génotypage, groupes sanguins, HLA, greffe, immunisation, réactions transfusionnelles, O négatif, pénurie

## Innovations 2022 in hematological biology

The year 2022 saw a gradual return to normal after the COVID-19 pandemic. This was an opportunity to optimize processes that had sometimes been undermined and to update procedures. It was also an occasion to take on new challenges: to consider acquiring new equipment for the coming years, to implement new techniques that are more sensitive, faster, and better adapted to the needs of prescribers.

In the **Special Hematology Laboratory**, and in particular in the specialized **hemostasis** sector, the automation of the ADAMTS13 protein assay was critical for the diagnosis and biological follow-up of patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP). This uncommon condition can rapidly deteriorate if not diagnosed early and managed appropriately based on ADAMTS13 testing. This assay also allows identifying patients at risk of relapse who should receive preventive treatment.

The determination of erythrocyte blood groups is most often straightforward using serological techniques. However, in certain situations, it is necessary to use molecular biology techniques. The **Immuno-hematology - Molecular Biology Laboratory** has implemented a real-time PCR technique that allows for extensive erythrocyte genotyping and the detection of antigenic variants missed by serological techniques. This is an essential tool for determining blood groups in polytransfused patients and for selecting bags for individuals with a variant or deletion blood group.

It has been known for over 50 years that the HLA system plays a central role in human immunity and is at the same time one of the main obstacles to organ transplantation. The involvement of anti-HLA antibodies in early and late rejection is indisputable. In 2021, the **Leuko-Platelet Immunology Laboratory** has implemented a new test for a more specific identification of clinically relevant anti-HLA antibodies, which facilitates graft allocation. In 2022, the records of patients awaiting renal transplant who had anti-HLA antibodies were reviewed, and controls were performed on old sera using the new technique. This allowed the removal of "forbidden" antibody specificities in more than half of the patients, thereby increasing their chance of receiving a compatible graft. Six patients received a kidney graft carrying an HLA antigen previously listed as forbidden with the old technology and removed after revision. Currently, all these patients have displayed a functional graft without immunological complications. These results will be presented at the European Foundation for Immunogenetics (EFI) Congress in April 2023. Although transfusion is a common and beneficial therapeutic procedure for the patient, transfusion reactions can occur. The diagnosis of these reactions is sometimes confusing and difficult. The **Hemovigilance** Transfusion Sector has developed new decision-making algorithms based on the main symptoms presented by the patient and the blood component involved in the reaction. These algorithms are intended to guide towards a diagnosis and, in order to achieve this, to determine the controls and laboratory tests that must be carried out in each situation. These algorithms have been published in the journal of the *Société Francophone de Transfusion Sanguine*.

While there were already warning signs of a shortage in 2021, the supply situation for O-negative red blood cells worsened considerably in 2022. The **Blood Bank**, in consultation with the Medical Direction and the Transfusion Committee, had to deal with this by implementing various actions to try to stop the "hemorrhage". This is the subject of a specific procedure: implementation of very strict and closely monitored indicators, prioritization of transfusion indications, exclusive unitary distribution (outside of hemorrhagic situations), and medical decision to transfuse Rh-positive erythrocyte concentrates to Rh-negative recipients. Various very precise assessments of this situation are still underway and will soon be submitted for publication. Concerted action has been taken within the network hospitals and initiatives are also being taken at the national level.

Finally, the year 2022 also witnessed the publication of a new European directive and new EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) standards defining blood as a SoHO (Substance of Human Origin), similar to cells and tissues. For this reason, it was decided that the Blood Bank and the Erythrocyte Immunology Laboratory would join the Banking Department as of January 1, 2023.

### KEY WORDS

ADAMTS13, iTTP, genotyping, blood groups, HLA, transplantation, immunization, transfusion reaction, O negative, shortage

## SOMMAIRE

**Le PTi au laboratoire : automatisation du dosage de l'ADAMTS13**

*Marie-Astrid van Dievoet, Catherine Lambert, Véronique Deneys, Madeleine Rousseaux, Pascale Saussoy*

**Implémentation d'une technique de génotypage érythrocytaire par PCR en temps réel**

*Thibaut Gervais, Corentin Streef, Véronique Deneys*

**La révision du profil d'immunisation des patients hyperimmunisés anti-HLA permet d'accélérer le chemin vers la greffe**

*Corentin Streef, Arnaud Devresse, Yannick France, Valérie Dumont, Thibaut Gervais, Martine De Meyer, Tom Darius, Antoine Buemi, Michel Mourad, Eric Goffin, Nada Kanaan, Véronique Deneys*

**Nouvelle prise en charge des réactions transfusionnelles à la banque de sang**

*Sarah Peeraer, Virginie Chapelle, Louise Guillaume, Corentin Streef, Véronique Deneys*

**Le sang O négatif : bon usage de ce nouvel or rouge**

*Véronique Deneys, Urszula Luyten, Youssra Khaouch, Christine Pirllet, Corentin Streef*

## AFFILIATIONS

Service de Biologie Hématologique, Cliniques universitaires Saint-Luc UCLouvain, Université catholique de Louvain Bruxelles, Belgique

\* Contributeurs équivalents

\*\* Cheffe du service de Biologie Hématologique

1. Immuno-hématologie, Département des Laboratoires Cliniques, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
2. Service de chirurgie abdominale et de transplantation rénale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
3. Service de néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

Pr. Véronique DENEYS  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Biologie hématologique  
Avenue Hippocrate 10  
B -1200 Bruxelles



## Le PTTi au laboratoire : automatisation du dosage de l'ADAMTS13

Marie-Astrid van Dievoet, Catherine Lambert, Véronique Deneys, Madeleine Rousseaux, Pascale Saussoy

Le purpura thrombotique thrombocytopénique immun (PTTi) est une microangiopathie thrombotique rare due à la présence d'autoanticorps qui causent un déficit sévère (<10%) de l'activité ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin motif 1, membre 13). L'ADAMTS13 est nécessaire pour le clivage des multimères ultra-larges du facteur von Willebrand. En absence d'ADAMTS13 et en présence de hautes forces de cisaillement, ces multimères ultra-larges, circulant dans le sang, exposent leur domaine A1, responsable de l'interaction avec les plaquettes. Ceci engendre la formation de microthrombi riches en plaquettes et en facteur von Willebrand, obstruant la microcirculation. En découlent une thrombocytopénie, une hémolyse mécanique, des thromboses microvasculaires et des lésions ischémiques organiques, qui sont les principales caractéristiques du PTTi.

Les symptômes les plus fréquents du PTTi sont: des symptômes gastro-intestinaux, une asthénie, du purpura, une atteinte cardiaque et des symptômes neurologiques majeurs (1). Il existe des scores de probabilité d'être face à un PTTi (PLASMIC et FRENCH scores) (1). Ces scores ne remplacent pas le jugement clinique mais peuvent aider dans la décision de traitement avant l'obtention de l'activité ADAMTS13. Le diagnostic est confirmé par une activité ADAMTS13 <10%.

Le PTTi est à ce jour encore sous-diagnostiqué et le retard diagnostic reste un souci majeur sur le plan pronostic malgré des progrès thérapeutiques majeurs au cours des dernières années. En l'absence de traitement adéquat, le taux de mortalité est très élevé et il s'agit donc d'une urgence diagnostique (1). Le taux de mortalité s'est toutefois radicalement modifié au cours des 20 dernières années grâce à l'arrivée de thérapies ciblées qui ont été développées en raison d'une meilleure connaissance de la physiopathologie du PTTi.

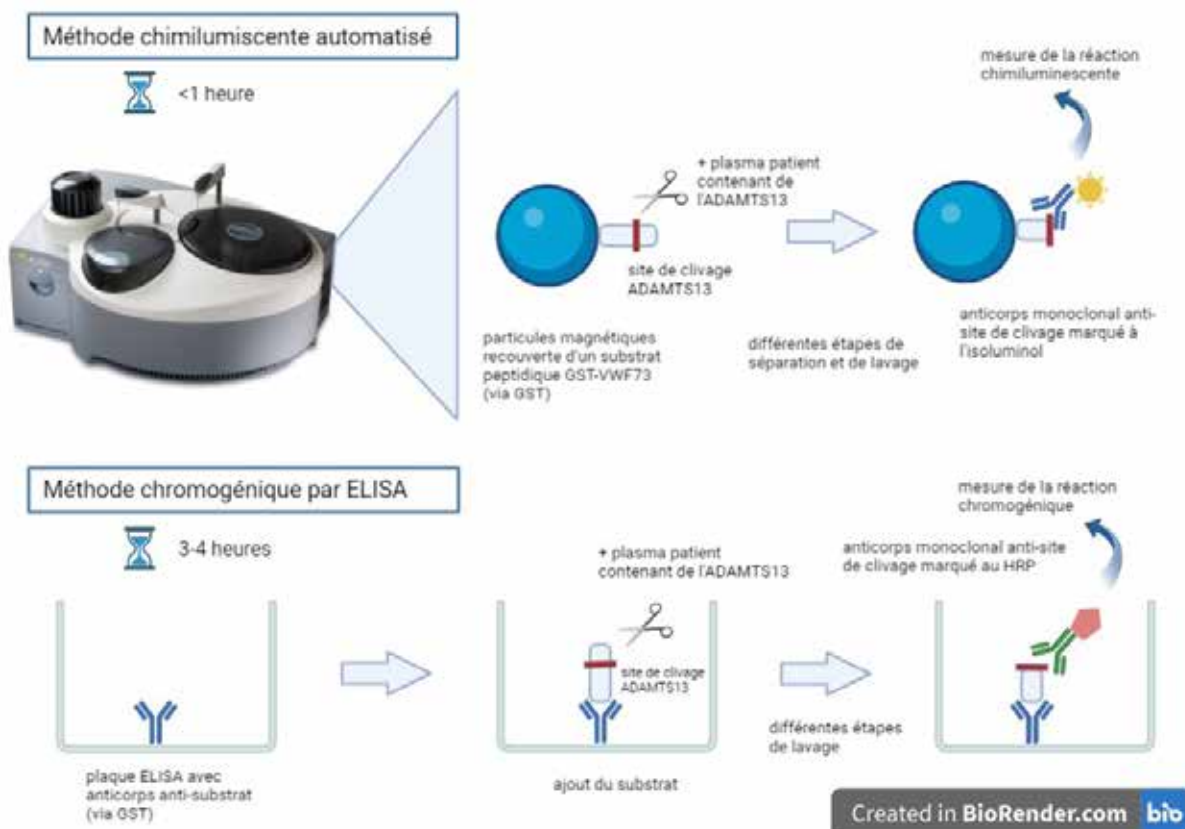
Les échanges plasmatiques thérapeutiques associés aux corticostéroïdes, rituximab et caplacizumab réduisent la mortalité et la morbidité de manière significative dans le PTTi (1). Le caplacizumab, interfère avec les interactions plaquettes-facteur von Willebrand, accélère la normalisation des plaquettes et diminue la mortalité, la récurrence, la durée des échanges plasmatiques et de l'hospitalisation (2).

La mesure de l'activité ADAMTS13 est non seulement indispensable pour établir le diagnostic du PTTi mais elle permet également d'évaluer la réponse thérapeutique et de détecter les patients à risque de rechute. Le monitoring de l'activité ADAMTS13 est en effet utilisé pour évaluer la nécessité de poursuivre le traitement par caplacizumab au-delà des 30 jours après arrêt des échanges plasmatiques (2). Enfin, le suivi de l'activité ADAMTS13 sur le long terme permet de détecter les patients à risque de rechute et d'instaurer sans délai un traitement préventif par rituximab (3).

L'ISTH (*International Society for Thrombosis and Hemostasis*) recommande la mesure de l'activité ADAMTS13 idéalement dans les 72 heures après apparition des symptômes (4). Les tests d'activité d'ADAMTS13 se font en deux étapes (Figure 1). Dans la première étape, le plasma du patient est incubé avec le substrat (du facteur von Willebrand complet ou des peptides tronqués contenant le site de clivage). Le substrat est alors clivé par l'ADAMTS13 présent dans le plasma du patient. Dans la deuxième étape le produit de clivage est détecté et quantifié. Ce produit de clivage est proportionnel au taux d'ADAMTS13 présent dans le plasma du patient. Une méthode rapide, automatisée, utilisant une technique de chimiluminescence, a été validée et implémentée aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 2022 (HemosIL Acustar ADAMTS13 Activity). Cette technique permet de doser l'ADAMTS13 endéans l'heure. Ceci est un avantage important par rapport à la méthode ELISA, précédemment utilisée, qui était longue (3-4 heures) et réclamait un personnel qualifié. Une bonne corrélation avec la méthode de référence a été démontrée dans la littérature (5). Il s'agit par contre d'une analyse onéreuse (€ 200-300 HTVA) avec un remboursement inadéquat (25% d'un B3000 = +/- €26), qui nécessite alors une prescription motivée par un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

En conclusion, la mesure de l'activité ADAMTS13 est cruciale pour assurer le diagnostic et le suivi des patients présentant un PTTi. La méthode rapide et automatisée implémentée aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 2022 est une avancée majeure qui améliore la prise en charge et le suivi des patients avec PTTi. Cette analyse doit toutefois faire objet d'une prescription pertinente.

FIGURE 1. Valve Topaz



Exemples de deux techniques pour quantifier l'ADAMTS13 : une technique automatisée par chimiluminescence et une technique ELISA. ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay ; GST = glutathion-S-transférase, HRP = horseradish peroxidase.

## RÉFÉRENCES

1. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 3: 26-37.
2. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, *et al*; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380:335-346.
3. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, *et al*. French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018 Nov 15;132:2143-2153.
4. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, *et al*. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18:2486-2495.
5. Valsecchi C, Mirabet M, Mancini I, *et al*. Evaluation of a New, Rapid, Fully Automated Assay for the Measurement of ADAMTS13 Activity. *Thromb Haemost.* 2019; 119(11): 1767-1772.

## Implémentation d'une technique de génotypage érythrocytaire par PCR en temps réel

Thibaut Gervais, Corentin Streel, Véronique Deneys

La détermination des groupes sanguins érythrocytaires s'effectue la plupart du temps sans difficulté, par des techniques sérologiques.

Ces méthodes deviennent cependant inopérantes dans plusieurs cas :

- Patient présentant un coombs direct positif (1) (fixation in vivo d'IgG ou de complément à la surface des hématies), rendant la réaction de coombs indirecte inutilisable.
- Absence d'antisérums, ou antisérums faiblement agglutinants, ou antisérums définissant mal un système ou antigène donné (2).
- Patient présentant une « double population » à l'hémagglutination, indiquant le plus souvent une transfusion récente (3).
- Hémagglutination faible, ou discordante, selon le réactif ou la méthode utilisé.

On peut ajouter certains cas, plus rares, où un échantillon adéquat contenant des globules rouges intacts n'est pas disponible, par exemple :

- Liquide amniotique
- Cellules-souches hématopoïétiques congelées destinées à une greffe, quand le donneur de celles-ci n'a pas été déterminé en amont.

Le laboratoire de Biologie Hématologique (Plateforme de Biologie Moléculaire), a validé une méthode de détermination de certains systèmes érythrocytaires au moyen de réactions PCR. La plupart des systèmes pour lesquels il y a un lien direct entre l'allèle et la protéine exprimée peuvent être typés avec précision. Les méthodes moléculaires, au départ d'ADN génomique, permettent en général de déterminer le génotype ou le phénotype correct en n'étant pas limité par les divers éléments cités ci-dessus.

Cette méthode présente en outre d'autres avantages :

- Elle permet de déterminer certains variants, c'est-à-dire certains allèles différant entre eux par seulement un ou quelques nucléotides. Cette faible différence de séquence n'entraîne pas un changement de structure suffisant au niveau de la protéine, pour pouvoir être

détekté par une réaction antigène-anticorps. Les variants ayant une importance transfusionnelle sont surtout ceux du gène RHD (anciennement « Rhésus ») (D faible ou partiel) (4) : certains requièrent une transfusion à partir d'un donneur RHD négatif. On peut également citer la mise en évidence des allèles nuls, c'est-à-dire ceux ayant une séquence codante, mais qui pour diverses raisons ne s'expriment pas : le plus fréquent est le Fyb nul (Duffy b nul) (5).

- Elle apporte une aide à l'élucidation des différents anticorps présents chez une personne polyimmunisée, facilitant l'accès à des poches compatibles.
- Elle permet également de mieux sélectionner des poches compatibles et d'éviter des alloimmunisations lorsque le receveur n'est pas porteur d'un allèle « fréquent » par rapport à la population de donneurs (différences ethniques).

Le laboratoire est à même de typer (6) : le système ABO (et certains variants), le gène RHD (et certains variants faibles ou partiels), le gène RHCE (et certains variants), ainsi que les allèles majeurs, et certains variants, des systèmes Kell, Kidd, Duffy, MNSs. D'autres allèles d'autres systèmes, ainsi que certains de leurs variants, pouvant avoir une importance transfusionnelle, peuvent aussi être déterminés : Kp, Colton, Diego, Vel, ...etc.

La détermination moléculaire intervient en général en seconde ligne, lorsque des difficultés ou anomalies de détermination sont mises en évidence par les techniques sérologiques usuelles.

Le laboratoire a en outre amélioré la méthode utilisée. Jusqu'à présent, elle demandait une étape de migration des fragments amplifiés par PCR dans un gel d'agarose, suivie d'une interprétation visuelle, et donc forcément un peu subjective, de la présence et de l'intensité de ceux-ci.

Actuellement, la méthode est une PCR en temps réel (7) utilisant des réactions multiplexées avec quatre fluorophores différents. L'instrument mesure, tout au long de la réaction PCR, la variation de fluorescence. Cette méthode permet de se passer d'une étape, ce qui réduit de moitié le temps nécessaire à sa réalisation.

## RÉFÉRENCES

1. Reid ME, Lomas-Francis C. *Blood Group Antigen Facts-Book*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2004.
2. Rios M, Hue-Roye K, Lee AH, et al. DNA analysis for the Dombrock polymorphism. *Transfusion*. 2001; 41: 1143–1146.
3. Reid ME, Rios M, Powell VI, et al. DNA from blood samples can be used to genotype patients who have recently received a transfusion. *Transfusion*. 2000; 40: 48–53.
4. Westhoff CM. The structure and function of the Rh antigen complex. *Semin Hematol*. 2007; 44: 42–50.
5. Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, et al. Disruption of a GATA motif in the *Duffy* gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nat Genet*. 1995; 10: 224–228.
6. JPAC Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee – Guidelines for the Blood Transfusion Services – Chapter 15 : Molecular typing for red cell antigens.
7. Denomme G, Schanen M. Mass-scale donor red cell genotyping using real-time array technology. *Immunohematology*. 2015; 31:69-74.

## La révision du profil d'immunisation des patients hyperimmunisés anti-HLA permet d'accélérer le chemin vers la greffe

Corentin Streel, Arnaud Devresse, Yannick France, Valérie Dumont, Thibaut Gervais, Martine De Meyer, Tom Darius, Antoine Buemi, Michel Mourad, Eric Goffin, Nada Kanaan, Véronique Deneys

La transplantation rénale constitue un des meilleurs traitements actuels (1) pour les patients présentant une insuffisance rénale chronique. L'accès à un greffon va dépendre de plusieurs facteurs dont l'immunisation anti-HLA (*Human Leukocyte Antigen*) qui joue un rôle majeur dans les phénomènes de rejet. Le vPRA (*virtual panel reactive antibody*) est un calcul qui indique la proportion de donneurs d'organes potentiels dans une population virtuelle qui sont incompatibles avec le patient d'un point de vue immunologique. Les patients hyper-immunisés HLA ont par définition un vPRA > 80% et ont donc un accès limité à la transplantation rénale (2).

Les tests SAB (*single antigen bead*) en phase solide réalisés au laboratoire HLA sont utilisés pour évaluer le profil d'immunisation anti-HLA des candidats en liste d'attente pour une greffe rénale et calculer ainsi le vPRA.

Il existe actuellement en Belgique deux fournisseurs pour les tests SAB (OneLambda® et Immucor®). Nous avons cherché à savoir si les différents kits SAB avaient un impact sur le vPRA des patients hyperimmunisés en liste d'attente. En effet, certaines études montrent que le test SAB d'Immucor® présente une meilleure spécificité avec un taux de faux positifs plus bas (3-4).

La transition des tests OneLambda® vers Immucor® aux Cliniques Universitaires Saint-Luc a eu lieu en novembre 2020. En août 2021, nous avons mis en place une procédure visant à réviser le profil immunologique de tous les patients inscrits sur la liste d'attente rénale avant novembre 2020, avec un vPRA ≥80%.

Si une divergence significative entre les profils historiques testés par OneLambda® et les profils plus récents testés par Immucor® était révélée, les sérums les plus pertinents obtenus avant novembre 2020 ont été retestés par Immucor®. Les spécificités HLA identifiées uniquement par OneLambda® mais pas par Immucor® sur au moins deux sérums ont été retirées de la liste des antigènes interdits.

Après la révision immunologique, plus de la moitié des patients ont montré une diminution significative du vPRA. Six patients ont reçu un greffon rénal portant un antigène HLA précédemment répertorié comme interdit avec OneLambda® et retiré après la révision. Actuellement, ces patients ont, tous, montré un greffon fonctionnel sans complication immunologique.

Nos données suggèrent que le test Immucor® SAB a montré une meilleure spécificité et a été associé à une diminution du vPRA chez un nombre significatif de patients hyper-immunisés sur liste d'attente, augmentant ainsi leurs chances d'être transplantés. La révision des différents dossiers des patients avec une immunisation anti-HLA va certainement permettre de greffer d'autres patients qui vont être suivis de façon rapprochée par l'équipe de néphrologie et le laboratoire HLA afin de détecter plus rapidement un éventuel rejet.

## RÉFÉRENCES

1. Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghda CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* 2018 ;11: 389-393
2. Heidt S, Haasnoot GW, van der Linden-van Oevelen MJH, Claas FHJ. Highly Sensitized Patients Are Well Served by Receiving a Compatible Organ Offer Based on Acceptable Mismatches. *Front Immunol.* 2021 ;12:687254
3. Ravindranath MH, Jucaud V, Ferrone S. Monitoring native HLA-I trimer specific antibodies in Luminex multiplex single antigen bead assay: Evaluation of beadsets from different manufacturers. *J Immunol Methods.* 2017 ; 450:73-80
4. Bertrand D, Farce F, Laurent C, *et al.* Comparison of Two Luminex Single-antigen Bead Flow Cytometry Assays for Detection of Donor-specific Antibodies After Renal Transplantation. *Transplantation.* 2019 ;103:597-603

## Nouvelle prise en charge des réactions transfusionnelles à la banque de sang

*Sarah Peeraer, Virginie Chapelle, Louise Guillaume, Corentin Streef, Véronique Deneys*

Bien que la transfusion soit une procédure thérapeutique courante et bénéfique pour le patient, elle peut s'accompagner de réactions transfusionnelles. Il existe différentes manières de classer ces réactions : selon leur physiopathologie, leur temporalité (aiguë versus retardée), leur caractère infectieux ou non infectieux ou encore selon leur sévérité (1, 2).

La décision médicale de transfuser un patient doit toujours être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque, dans le but d'encourager une utilisation rationnelle des produits sanguins (1).

Tout incident ou réaction suivant une transfusion doit être déclaré au référent hémovigilance de la banque de sang, qui déclarera ensuite les cas les plus critiques aux autorités compétentes (AFMPS). Selon le rapport d'hémovigilance belge de 2018, la plupart des réactions transfusionnelles ont été rapportées suivant l'administration de globules rouges, composants sanguins les plus fréquemment transfusés. Cependant, si l'on tient compte du nombre de produits sanguins administrés et du nombre de réactions transfusionnelles déclarées, ce sont les concentrés plaquettaires qui sont le plus fréquemment associés à des réactions transfusionnelles (3).

Le laboratoire de biologie clinique joue un rôle central dans le diagnostic des réactions transfusionnelles. En

2022, la banque de sang des Cliniques universitaires Saint-Luc a implémenté plusieurs algorithmes décisionnels pour guider les analyses de laboratoire à effectuer en fonction des symptômes cliniques présentés par le patient durant ou après la transfusion de composants sanguins. Ces algorithmes d'investigations biologiques ont été développés de façon à se baser sur les symptômes présentés par le patient, plutôt que sur la réaction transfusionnelle présumée, dans le but de rationaliser le nombre de tests de laboratoire à réaliser, mais également afin de simplifier le diagnostic différentiel.

Devant toute réaction transfusionnelle, un contrôle administratif à la banque de sang est systématiquement effectué. Il consiste à vérifier le groupe sanguin et le résultat de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers (RAI) du patient pour s'assurer de l'adéquation des données immuno-hématologiques avec le composant transfusé, afin de détecter toute erreur d'attribution (1).

Le tableau suivant résume les principaux signes et symptômes des réactions transfusionnelles aiguës (survenant dans les 24 heures) à identifier, leurs diagnostics différentiels ainsi que les analyses biologiques pouvant orienter le diagnostic. Les algorithmes plus détaillés ont été publiés dans la revue « Transfusion clinique et biologique » (DOI: 10.1016/j.tracli.2022.10.006).

**TABEAU 1.**

Symptômes et signes principaux	Principaux diagnostics différentiels	Analyses biologiques
<b>Fièvre et frissons</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique (FNHTR)</li> <li>- Hémolyse aigue immunologique (AHTR)</li> <li>- Infection bactérienne transmise par transfusion</li> <li>- Lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion (TRALI)</li> <li>- Etat réfractaire à la transfusion de plaquettes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilan d'hémolyse (haptoglobine, LDH, bilirubine indirecte et hémoglobinurie)</li> <li>- Hémoculture</li> <li>- Culture et examen direct de la poche</li> <li>- Gazométrie</li> <li>- Dosage NT-proBNP</li> <li>- Typage HLA</li> <li>- Recherche anticorps anti-HLA +/- anti-HNA</li> </ul>
<b>Hypotension</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction hypotensive transfusionnelle</li> <li>- Réaction allergique grave/ anaphylaxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosage IgE totales</li> <li>- Dosage tryptase</li> </ul>
<b>Manifestations respiratoires (détresse respiratoire, désaturation, tachycardie, tachypnée,...)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surcharge circulatoire associée à la transfusion (TACO)</li> <li>- Lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion (TRALI)</li> <li>- Dyspnée liée à la transfusion (TAD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gazométrie</li> <li>- Dosage NT-proBNP</li> <li>- Typage HLA</li> <li>- Recherche anticorps anti-HLA +/- anti-HNA</li> </ul>
<b>Manifestations cutanées (rash, érythème, prurit, urticaire,...)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction allergique mineure</li> <li>- Réaction allergique grave/ anaphylaxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosage IgE totales</li> <li>- Dosage tryptase</li> </ul>
<b>Manifestations digestives (nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales,...)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémolyse aigue immunologique (AHTR)</li> <li>- Infection bactérienne transmise par transfusion</li> <li>- Réaction allergique grave/ anaphylaxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoculture</li> <li>- Culture et examen direct de la poche.</li> <li>- Dosage IgE totales</li> <li>- Dosage tryptase</li> </ul>

Principaux signes et symptômes des réactions transfusionnelles, leurs principaux diagnostics différentiels et les analyses biologiques associées (1, 2). AHTR = Acute Hemolytic Transfusion Reaction. HLA = Human Leukocyte Antigen. HNA = Human Neutrophilic Antigen. LDH = Lactate Dehydrogenase. TACO = Transfusion-Associated Circulatory Overload. TRALI = Transfusion Related Acute Lung Injury

## RÉFÉRENCES

- Guillaume L, Chapelle V, Peeraer S, Strel C, Deneys V. Biological investigations of transfusion reactions: Contribution of symptom-based decisional algorithms. *Transfus Clin Biol.* 2022 Oct 20;S1246-7820(22)00335-4. doi: 10.1016/j.tracli.2022.10.006. Epub ahead of print. PMID: 36273773.
- Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C. Blood Transfusion Reactions-A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. *J Clin Med.* 2022 May 19;11(10):2859. doi: 10.3390/jcm11102859. PMID: 35628985; PMCID: PMC9144124.
- AFMPS. Hémovigilance en Belgique: Rapport annuel 2018.

## Le sang O négatif : bon usage de ce nouvel or rouge

Véronique Deneys, Urszula Luyten, Youssra Khaouch, Christine Pirllet, Corentin Streel

En Belgique, depuis une dizaine d'années, l'implémentation du *Patient Blood Management*, a permis une diminution importante de la consommation de concentrés érythrocytaires déleucocytés (CED) (1) de l'ordre de 13.5% entre 2013 et 2021. Malheureusement, parallèlement à cet effet, la distribution de CED de groupe O négatif a, quant à elle, augmenté de 5.2%. Ceci peut être expliqué par différents éléments (2) :

1. le sang O négatif est considéré (parfois à tort) comme universellement compatible ce qui justifie le (sur) stockage dans les banques de sang pour la mise à disposition immédiate en cas de besoins urgents pour un patient dont le groupe sanguin n'est pas connu ;
2. le choix des CED pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit tenir compte des groupes sanguins respectifs du donneur et du receveur, et le O négatif est alors parfois le seul choix ;
3. en néonatalogie, le sang O négatif est souvent justifié par les risques d'incompatibilité foëto-maternelle ;
4. les besoins très importants et croissants de sang pour les (exsanguino-)transfusions chez les patients drépanocytaires qui ont, pour la plupart d'entre eux (environ 60%), un groupe sanguin rarement exprimé dans la population caucasienne des donneurs de sang en Belgique (2%) ;
5. pour répondre aux besoins des patients ayant des alloanticorps anti-érythrocytaires, les établissements de transfusion sanguine réalisent préférentiellement des phénotypes étendus sur les CED de groupe O négatif puisque ces poches peuvent être transfusées à une majorité de receveurs.

Afin de s'assurer que 1°) le sang O négatif soit disponible pour les personnes qui en ont réellement besoin et pour lesquelles il n'y a pas de choix alternatif 2°) que le sang O négatif soit distribué de façon équitable et 3°) que les campagnes de prélèvement de sang respectent la santé de tous les donneurs (en particulier ceux de groupe sanguin O négatif, déjà fort sollicités), une rationalisation de l'utilisation

de sang O négatif doit être mise en place afin d'éviter les périodes chroniques de pénurie en ce nouvel or rouge (3).

Pour ce faire, et suite aux épisodes répétés de pénurie en CED O négatifs, une procédure spécifique a été mise en place aux Cliniques universitaires Saint-Luc, basée sur les recommandations internationales (4,5).

- En cas de pénurie d'approvisionnement par les établissements de transfusion :
  - Information de la situation donnée à tous les prescripteurs
  - Priorisation des indications de transfusion selon une procédure acceptée en Comité de transfusion des CuSL
  - Application du *Patient Blood Management* de façon stricte et en particulier distribution unitaire exclusive, en dehors des situations hémorragiques actives
  - Autorisation indispensable d'un superviseur pour toute sortie de CED O négatif
  - Surveillance des stocks plusieurs fois par jour et contacts journaliers avec le fournisseur
  - Décision de transfuser des CED Rh positif chez des receveurs Rh négatifs selon le contexte clinique du patient et avec autorisation d'un superviseur (application d'une procédure plus stricte de suivi)
- En dehors de toute pénurie et pour éviter que celle-ci ne s'installe :
  - Décision de transfuser des CED Rh positif chez des receveurs Rh négatifs en situation hémorragique importante (femmes au-delà de l'âge de procréer, hommes de plus de 20 ans)
  - Mise en place d'indicateurs de performance pertinents

En plus de ces mesures concrètes, des initiatives ont été prises par les CuSL afin de diffuser ces procédures dans les hôpitaux du réseau HUNI et au-delà (préparation d'une enquête au niveau national via la plateforme BeQuiT du SPF Santé publique).

### RÉFÉRENCES

1. Deneys V, Courcelles, Pirllet C, Streel C. Tempête sur le O négatif : « dégât collatéral » du Patient Blood Management. *Louvain Med.* 2022 ;141 :7-13
2. Zeller MP, Barty R, Aandahl A, et al. An international investigation into O red blood cell unit administration in hospitals : the Group O Utilization Patterns (GROUP) study. *Transfusion.* 2017;57:2329-37.
3. Australian Red Cross Blood Service. The use of O RhD negative red blood cells according to guidelines audit report 2018. In <https://www2.health.vic.gov.au/hospitals-and-health-services/patient-care/specialty-diagnostics-therapeutics/blood-matters>
4. Dunbar NM, Yazer MH, the OPTIMUS Study Investigators on behalf of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. O-product transfusion, inventory management, and utilization during shortage : the OPTIMUS study. *Transfusion.* 2018;58:1348-1355.
5. Foukaneli D et al. 2018 Survey of Group O D negative Red cell Use (NHSBT) – in <https://hospital.blood.co.uk/audits/national-comparative-audit/re^prts-grouped-by-year/2018-survey-of-goup-o-d-negative-red-cell-use/>



# INSTITUT DES MALADIES RARES

Cliniques universitaires SAINT-LUC  
UCLouvain BRUXELLES

## WEBINAIRES MALADIES RARES

*organisés en collaboration avec*

Louvain  
médical

SAVE THE DATE

**Jeudi 23/03/2023 - 18h**

**Un modèle de repositionnement thérapeutique : La thérapie d'un spectre de syndromes de surcroissance**

Pr. G. CANAUD (Necker, IMAGINE, Paris)

**Jeudi 08/06/2023 - 18h**

**Intelligence artificielle : Perspectives (et limites) pour les maladies rares**

Pr. S. JODOGNE (UCLouvain)

**Jeudi 21/09/2023 - 18h**

**The ERNs, the integration of registries, and the development of a supra-national level of care**

Pr. F. SCHAEFER (Heidelberg)

**Jeudi 14/12/2023 - 18h**

**Transition pédiatrie adulte**

Dr. N. MAHLAOUI (Necker, IMAGINE, Paris)

**Accréditation demandée**



European  
Reference  
Networks

Renseignements

olivia.lacroix@saintluc.uclouvain.be



UCLouvain



# INNOVATIONS 2022 EN CARDIOLOGIE

---

L'année 2022 a été marquée par de nombreuses nouveautés dans les domaines de l'insuffisance cardiaque, du traitement des valvulopathies. Ces progrès vont certainement faire évoluer notre pratique quotidienne, le traitement de nombreux patients.

*Anne-Catherine Pouleur, Joëlle Kefer, Agnès Pasquet*

**MOTS-CLÉS** ► Insuffisance cardiaque à fonction réduite, insuffisance cardiaque à fonction préservée, insuffisance tricuspide

## Innovations 2022 in Cardiology

The year 2022 has been marked by many new developments in the fields of heart failure and valvulopathy treatment. These advances will certainly improve our daily practice and the treatment of many patients.

### KEY WORDS

Heart failure with reduced ejection fraction, Heart failure with preserved ejection fraction, tricuspid valve regurgitation

## SOMMAIRE

---

En 2022 du nouveau pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

En 2022, du nouveau pour le traitement de l'insuffisance tricuspide sévère ?

## AFFILIATIONS

---

Service de Cardiologie,  
Clinique universitaires Saint-Luc,  
B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

---

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

## En 2022 du nouveau pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

Les guidelines européennes sur la prise en charge des patients avec une insuffisance cardiaque chronique publiées en 2021 classaient les patients avec une insuffisance cardiaque chronique en 3 groupes en fonction de leur fraction d'éjection (1) :

- les patients avec une FEVG réduite définie comme une FEVG  $\leq 40\%$ . On parle alors d'HF<sub>r</sub>EF (*Heart failure with reduced Ejection Fraction*).
- les patients dont la FEVG est comprise entre 41% et 49% c'est-à-dire légèrement réduite, ils sont désignés sous le terme de HF<sub>mr</sub>EF (*Heart failure with mildly reduced Ejection Fraction*).
- les patients avec signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque avec des anomalies cardiaques structurelles ou fonctionnelles et/ou une élévation des peptides natriurétiques et une FEVG  $> 50\%$  ont une insuffisance cardiaque à fonction préservée HF<sub>p</sub>EF (*Heart failure with preserved Ejection Fraction*).

Pour les patients avec une HF<sub>r</sub>EF, le traitement reposait sur quatre piliers : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ACE-I) ou les ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) dont le seul représentant actuellement est l'association sacubitril/valsartan (Entresto<sup>®</sup>), un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (MRA) (spironolactone), un b bloquant et un inhibiteur SGLT-2 (inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose). Si les SGLT-2 ont d'abord été proposés dans le traitement du diabète pour leur propriétés glucosuriques, ils ont aussi démontré leurs bénéfices chez des patients insuffisants cardiaques (DAPA-HF (2) et Emperor reduced (3)). L'année 2022 a vu arriver le remboursement de la dapagliflozine (Forxiga<sup>®</sup>) et de l'empagliflozine (Jardiance<sup>®</sup>) dans l'insuffisance cardiaque.

Les conditions de remboursement dans l'insuffisance cardiaque sont :

1. prescription initiale faite par un cardiologue mais les renouvellements peuvent être faits par des cardiologues, gériatres ou internistes ;

2. le patient en insuffisance cardiaque chronique doit répondre aux conditions suivantes :

- être en classe NYHA (*New York Heart Association*) II ou en classe NYHA III ou en classe NYHA IV ;
- ne pas présenter de diabète de type 1 ;
- avoir un Fraction d'éjection ventriculaire gauche  $<$  ou  $= 40\%$  (objectivée par échocardiographie) ;
- avoir eu un traitement préalable avec une dose optimale d'un IEC ou d'un sartan ;
- un débit de filtration glomérulaire  $>$  ou  $= 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Si le patient répond à ces critères, il pourra bénéficier soit de la dapagliflozine (Forxiga<sup>®</sup>) ou de l'empagliflozine (Jardiance<sup>®</sup>) à dose de 10 mg/j. A noter que ces critères de remboursement sont différents dans l'indication « diabète » des 2 molécules et dans l'indication insuffisance rénale de la dapagliflozine (Forxiga<sup>®</sup>)

Par contre, dans l'insuffisance cardiaque à fonction préservée (HF<sub>p</sub>EF), aucun traitement n'avait démontré à ce jour son efficacité pour réduire la mortalité et la morbidité des patients. Fin 2021, l'étude Emperor-preserved (4) a montré un bénéfice de l'empagliflozine, (Jardiance<sup>®</sup>) sur un endpoint combiné (hospitalisation pour insuffisance cardiaque et mortalité cardiovasculaire) chez les patients souffrant d'HF<sub>p</sub>EF. En 2022, ces résultats ont été confirmés par l'étude Deliver (5) analysant le devenir des patients HF<sub>p</sub>EF traités par dapagliflozine (Forxiga<sup>®</sup>). Le traitement par dapagliflozine (Forxiga<sup>®</sup>) réduit également l'endpoint combiné d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou mortalité cardiovasculaire chez des patients souffrant d'HF<sub>p</sub>EF. En plus de leur efficacité chez les patients souffrant d'HF<sub>r</sub>EF, les SGLT-2 apparaissent donc comme le premier traitement efficace chez les patients avec une HF<sub>p</sub>EF. Malheureusement, ils ne sont pas encore remboursés dans cette indication en Belgique.

## En 2022, du nouveau pour le traitement de l'insuffisance tricuspide sévère ?

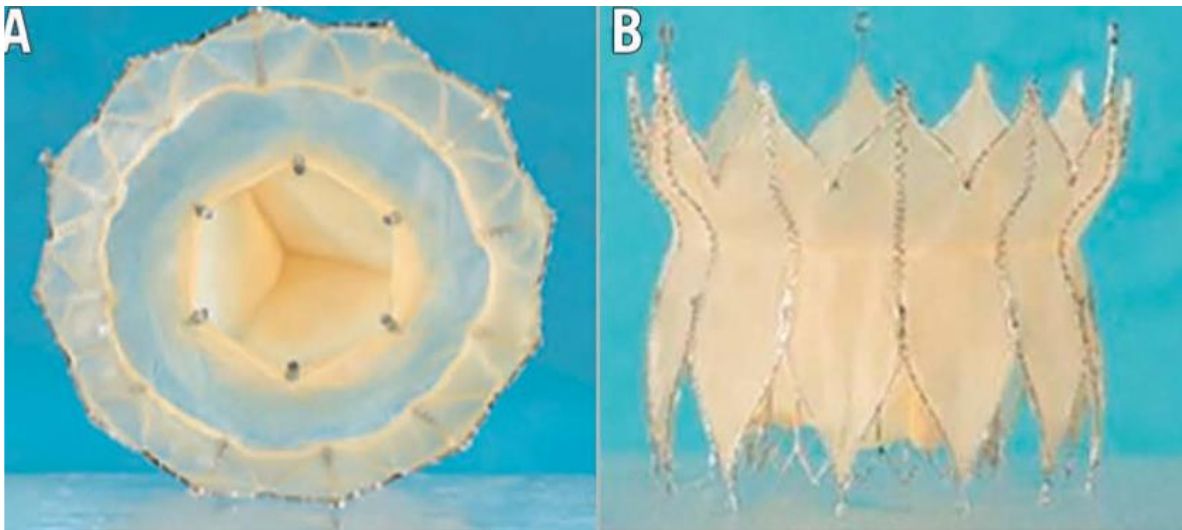
Le cœur se compose de 4 valves : pulmonaire, aortique, mitrale et tricuspide. Composée de trois feuillets, la valve tricuspide sépare l'oreillette et le ventricule droits. Il est maintenant bien démontré que l'insuffisance tricuspide d'autant plus si elle est sévère, est un facteur d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation et de péjoration du pronostic chez les patients en insuffisance cardiaque. Les options thérapeutiques en cas d'insuffisance tricuspide sévère sont souvent limitées car les patients paraissent souvent trop fragiles pour une intervention chirurgicale classique de réparation ou de remplacement valvulaire, alors que les traitements médicaux ont une efficacité variable dans ces situations.

Dans ce cadre, l'implantation d'une valve tricuspide par voie percutanée suscite un engouement particulier. Le

22 août 2022, une patiente octogénaire en insuffisance cardiaque a bénéficié du remplacement de sa valve tricuspide au sein de l'unité de cathétérisme cardiaque des cliniques universitaires Saint-Luc. L'intervention a été réalisée par les professeurs Joëlle Kefer et Christophe Beaujoye grâce au guidage échographique des professeurs Jean-Louis Vanoverschelde et Agnès Pasquet. Cette technique mini-invasive requiert en effet le travail d'une équipe multidisciplinaire constituée de cardiologues interventionnels, échocardiographistes et anesthésistes.

La valve biologique « Topaz » (Figure 1) a été développée par la firme TRicare. Elle est composée d'un stent fait de nitinol (un alliage de Nickel et Titane) qui contient 3 feuillets de péricarde porcine qui vont s'ouvrir et se fermer au long du cycle cardiaque.

FIGURE 1. Valve Topaz



Cette valve d'un diamètre de 45-50 mm doit être sertie sur un cathéter spécifique permettant son introduction via la veine fémorale au pli de l'aîne pour la délivrer dans le cœur au niveau de la valve tricuspide. Son implantation permet de supprimer l'insuffisance tricuspide et de réduire les signes d'insuffisance cardiaque (Figure 2). Il s'agit d'une

première mondiale. En effet, plusieurs implantations de la valve Topaz avaient déjà eu lieu en France et en Allemagne à titre compassionnel chez des patients en situation extrême mais il s'agit ici de la première implantation élective dans le cadre de l'étude clinique TRICURE-FIH.

FIGURE 2. Insuffisance tricuspide pré (A) et post (B) implantation de la valve Topaz©

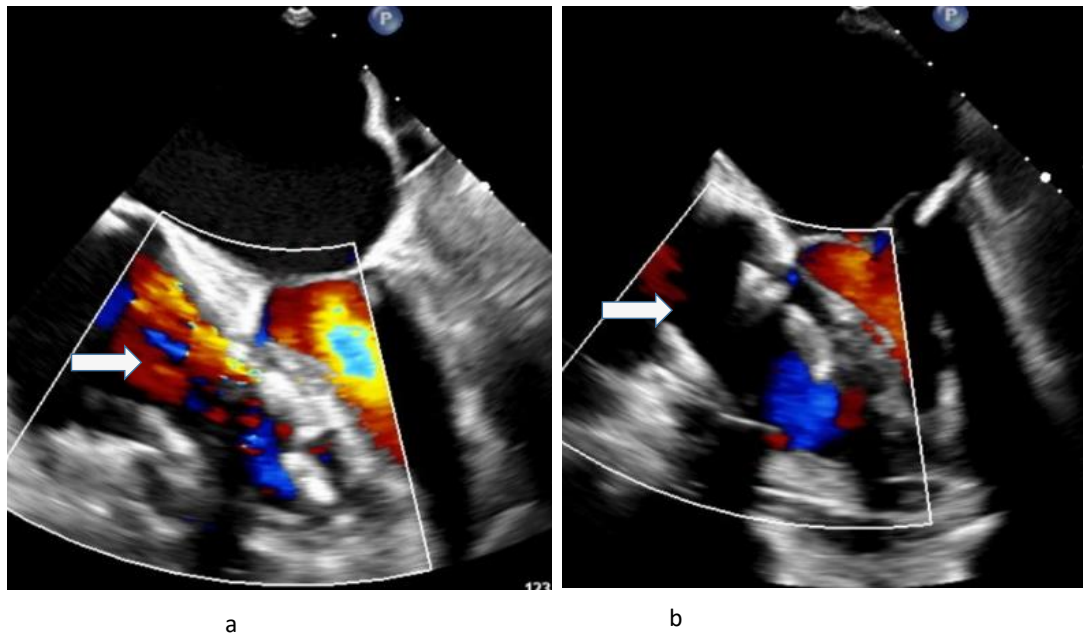


Image en échographie transoesophagienne montrant l'insuffisance tricuspide (flèche) (2a), et sa disparition après mise en place de la valve Topaz© (flèche) (2b)

Après un séjour hospitalier de moins d'une semaine, la patiente est rentrée chez elle. Progressivement, elle a pu se remettre à marcher car sa dyspnée avait diminué comme ses œdèmes des membres inférieurs et les diurétiques ont pu être progressivement sevrés.

Même si cette technique apparaît séduisante, les patients doivent avoir une anatomie compatible avec le

positionnement de la valve qui n'existe actuellement qu'en une seule taille. Dans le futur, d'autres tailles de prothèses devraient permettre d'augmenter les possibilités thérapeutiques.

Ceci constitue un nouveau jalon dans notre arsenal thérapeutique du traitement des valvulopathies.

## RÉFÉRENCES

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ; for ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al; for DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; for EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-1424.
- Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al; for the EMPEROR-Preserved Trial Study Group. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2021;144:1284-1294.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al; for the DELIVER Trial Committees and Investigators\*. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022;387:1089-98.

# INNOVATIONS 2022 EN CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE

En 2022, trois grands thèmes en cardiologie pédiatrique ont retenu toute notre attention. De la vie fœtale à l'adolescence, les sujets sont très variés et illustrent ainsi le large champ de compétence de notre équipe de pédiatres cardiologues.

Premièrement, malgré le fait que la coarctation de l'aorte (CoAo) est une des cardiopathies congénitales les plus fréquentes, son diagnostic prénatal reste un challenge. La subtilité des signes échographiques de la CoAo lors de l'examen morphologique du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse rend le dépistage difficile. Or, le pronostic de ces patients dépend d'une prise en charge rapide en période néonatale. Le développement de l'IRM cardiaque fœtale et des connaissances en cardio-génétiques tentent à améliorer le dépistage de cette malformation cardiaque.

Deuxièmement, le syndrome de tachycardie posturale (POTS) est un syndrome affectant la qualité de vie de nos patients adolescents. Des paramètres simples tels que la fréquence cardiaque et la tension artérielle durant un test sur table basculante, permettent d'orienter la prise en charge ainsi que le pronostic donné aux patients. Une nouvelle hypothèse sur l'étiologie du POTS est évoquée depuis la vaccination contre le COVID-19.

Troisièmement, l'hypertension pulmonaire (HTP) en période post-opératoire de cardiopathie congénitale est une complication grave, pouvant mener à une dilatation aiguë du ventricule droit, un collapsus circulatoire et le décès du patient. Sur les dernières années, l'utilisation de vasodilatateurs pulmonaires dans le traitement de l'HTP post-opératoire est devenue « à la mode ». Une remise en question de cette pratique est abordée dans la dernière partie de cet article.

*Jelena Hubrechts, Catherine Barrea, Lien Meirlaen, Karlien Carbonez, Stéphane Moniotte*

**MOTS-CLÉS ►** Coarctation de l'aorte, diagnostic prénatal, dépistage in utero, syndrome de tachycardie posturale, dysfonction autonome, effet post-vaccinal, hypertension pulmonaire, cardiopathies congénitales opérées, vasodilatateurs pulmonaires

## Innovations 2022 in pediatric cardiology

In 2022, three major themes in pediatric cardiology have captured our attention. From fetal life to adolescence, these topics are very varied and thus illustrate the broad field of competence of our team of pediatric cardiologists.

First, despite coarctation of the aorta (CoAo) being one of the most common congenital heart diseases, its prenatal diagnosis remains challenging. Because of the subtlety of the ultrasound signs of CoAo during the morphological examination in the second trimester of pregnancy, screening is difficult. Yet, the prognosis of these patients depends on prompt management in the neonatal period. The development of fetal cardiac MRI and improved knowledge in cardiology genetics tend to improve fetal detection of CoAo.

Second, postural tachycardia syndrome (POTS) affects the quality of life of adolescent patients. Simple indicators such as heart rate and blood pressure during a head-up tilt test have a predictive value regarding treatment efficiency and prognosis in children with POTS. Recently, a new hypothesis has suggested vaccine-induced autoimmune POTS following mRNA COVID-19 vaccination.

Third, postoperative pulmonary hypertension (PH) after correction of congenital heart defects is a serious and potentially lethal complication. In recent years, PH-targeting drugs have been increasingly used in the postoperative setting. The scientific evidence of an improved outcome is discussed in the last part of this manuscript.

### KEY WORDS

Coarctation of the aorta, prenatal diagnosis, fetal screening, postural tachycardia syndrome, autonomic dysfunction, vaccine-induced, pulmonary hypertension, congenital heart disease, pulmonary arterial dilating drugs

## SOMMAIRE

**Diagnostic prénatal de la coarctation de l'aorte : un challenge encore aujourd'hui**

*Catherine Barrea, Karlien Carbonez*

**Des pistes cliniques pour le diagnostic et le pronostic du syndrome de tachycardie posturale en pédiatrie**

*Jelena Hubrechts*

**L'hypertension pulmonaire sévère après correction d'une cardiopathie congénitale**

*Lien Meirlaen, Stéphane Moniotte*

## AFFILIATIONS

Cardiologie pédiatrique et congénitale,  
département de pédiatrie,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

Dr. Jelena Hubrechts, MD

Cardiologie pédiatrique et congénitale  
Département de pédiatrie

Cliniques universitaires Saint-Luc

Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique

jelena.hubrechts@saintluc.uclouvain.be

## Diagnostic prénatal de la coarctation de l'aorte : un challenge encore aujourd'hui

*Catherine Barrea, Karlien Carbonez*

### INTRODUCTION

Une coarctation de l'aorte (CoAo) est un rétrécissement de l'aorte thoracique dans la région juxta-ductale. Elle peut être localisée ou étendue à l'arche aortique et isolée ou associée à d'autres malformations cardiaques (touchant particulièrement le cœur gauche, les grands vaisseaux ou le septum interventriculaire), extracardiaques et/ou génétiques. La CoAo est une des cardiopathies les plus fréquentes, touchant 5-8 % des enfants nés avec une malformation cardiaque. Elle reste une cause importante de morbi-mortalité si elle n'est pas diagnostiquée rapidement.

Le dépistage anténatal des cardiopathies, le plus fréquemment lors de l'échographie morphologique obstétricale du 2<sup>ème</sup> trimestre dans une population 'tout venant', est de plus en plus répandu. Le dépistage in utero d'une probable cardiopathie implique une confirmation diagnostique par une échocardiographie fœtale.

Il a été démontré que le diagnostic prénatal de la CoAo améliore la survie des nouveau-nés atteints, et probablement aussi le pronostic neuro-développemental au long cours, en évitant, par l'administration de Prostaglandines E1 puis une correction chirurgicale précoce, un choc cardiogénique lors de la fermeture du canal artériel.

### CHALLENGE DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL DE LA CoAo

Alors que le taux de dépistage et de diagnostic anténatal progresse nettement pour de nombreuses cardiopathies (atteignant voire dépassant les 90% pour certaines cardiopathies dans certaines régions) avec une très bonne corrélation du diagnostic pré- versus post-natal, le diagnostic de la CoAo reste, encore à ce jour, un challenge. Une étude néerlandaise (1) récente montre un taux global de détection prénatal des CoAo de 42.2% (49/116) dans une population non-sélectionnée, alors que leur programme de screening bien organisé permet un dépistage prénatal nettement plus élevé d'autres cardiopathies. Ce taux tombe même à 23.4% en cas de CoAo simple isolée. Cette faible sensibilité du dépistage peut, en partie s'expliquer, par des signes échographiques parfois subtiles lors de l'examen morphologique du 2<sup>ème</sup> trimestre, moment privilégié du dépistage des malformations fœtales.

Deux autres études italiennes récentes (2,3), montrent quant à elles, une faible spécificité du diagnostic prénatal des CoAo dans une population sélectionnée (suivie dans des centres tertiaires), avec une confirmation postnatale d'une CoAo dans 29.7% (27/91) et 50.9% (22/108) de

l'ensemble des cas, respectivement. Ceci entraîne, en plus d'une surveillance néonatale hospitalière prolongée, une anxiété parentale inutiles.

Mais, environ 20% des patients non dépistés in utero se présentent en état de choc cardiogénique après la naissance, avec une majorité de CoAo isolées et donc plus subtiles à diagnostiquer (1). Et parmi les nouveau-nés qui meurent de cardiopathies non diagnostiquées en période néonatale immédiate, les obstacles gauches dont la CoAo sont sur-représentés. Ceci démontre, malgré la difficulté, l'importance du diagnostic prénatal.

À noter qu'il existe également des formes plus particulières de CoAo, dont le dépistage prénatal est aussi un challenge et qui nécessitent une prise en charge spécifique. Nous avons récemment rapporté notre expérience du diagnostic et de la prise en charge par cathétérismes interventionnels d'un patient avec CoAo thoracique distale et abdominale, depuis la période fœtale jusqu'à l'adolescence (4).

### PERSPECTIVES

Alors que la plupart des études plus anciennes se basaient sur des mesures individuelles, des récentes études (2,3,5) proposent un score basé sur plusieurs paramètres et une stratification du risque de développer une CoAo, dans l'espoir d'optimiser la spécificité du diagnostic tout en préservant la sensibilité. La complexité du diagnostic est malgré tout illustrée par des paramètres retenus différents d'une étude à l'autre.

Le développement de l'IRM cardiaque fœtale apportera probablement aussi sa pierre à l'édifice. Une équipe londonienne (6) a montré des résultats prometteurs, non seulement pour le diagnostic anténatal de la CoAo, mais aussi pour une meilleure compréhension de sa physiopathologie par des reconstructions en 3D des arches aortiques et ductaux et par des analyses des flux vasculaires. Ces reconstructions 3D ainsi que les études de flux participeront, en parallèle avec le développement rapide des connaissances en cardio-génétique, très certainement à une meilleure connaissance de la pathogénèse des CoAo, encore mal comprise aujourd'hui. Finalement, une meilleure connaissance intégrée de la physiopathologie des CoAo ainsi que de l'anatomie 3D et de son évolution au cours du développement fœtal, permettront peut-être de déterminer les paramètres échographiques les plus sensibles et plus spécifiques. Ce qui permettra d'étendre le 'juste diagnostic' prénatal des CoAo, une des cardiopathies les plus courantes, l'échographie étant plus largement accessible que l'IRM.

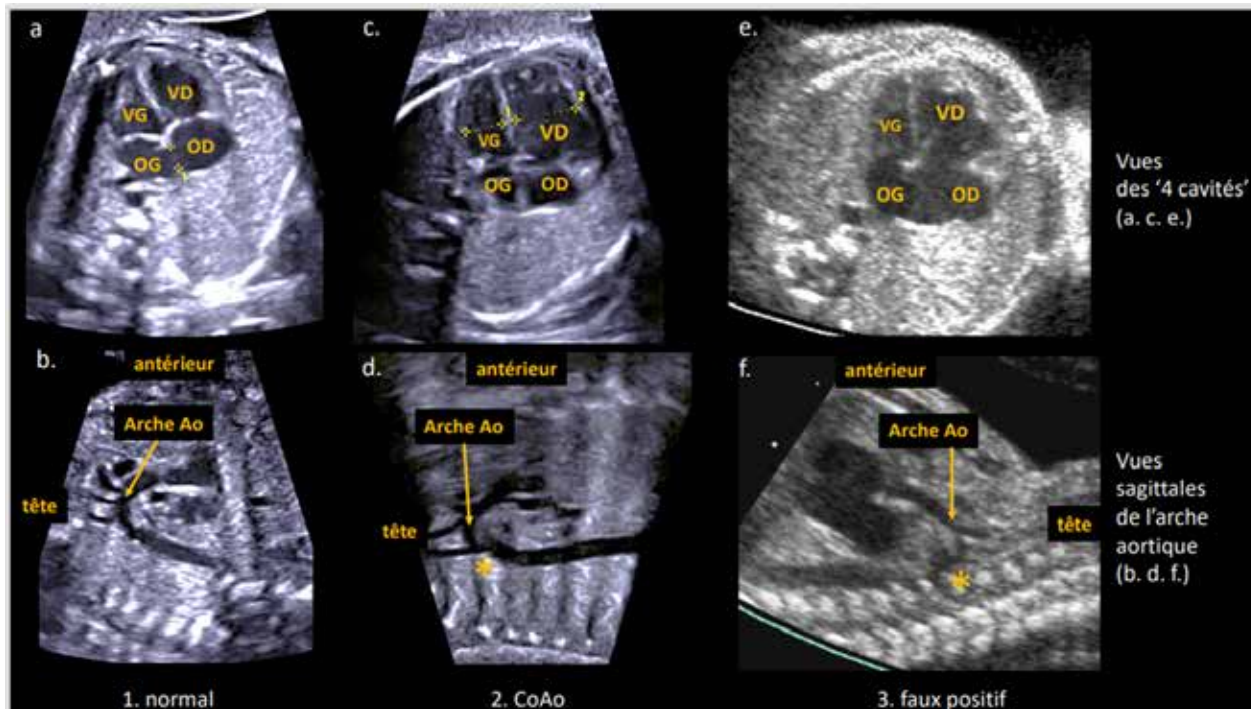
Actuellement, une réévaluation postnatale des fœtus suspects de CoAo reste indispensable vu la difficulté de prédire le changement de physiologie au niveau de l'arche aortique après naissance, suite à l'augmentation du débit d'une part et la fermeture du canal artériel de l'autre.

Un examen clinique attentif de tous les nouveau-nés et le dépistage postnatal des cardiopathies par oxymétrie restent également d'actualité.

## RÉFÉRENCES

1. Zwanenburg F, Ten Arkel ADJ, Snoep MC *et al.* Prenatal detection of aortic coarctation in a well-organized screening setting: are we there yet? *Prenat Diagn.* dec 2022; Online ahead of print.
2. Tuo G, Paladini D, Marasini L *et al.* Fetal aortic coarctation: a combination of third-trimester echocardiographic parameters to improve prediction of postnatal course. *Frontiers in Pediatrics.* oct 2022; eCollection.
3. Contro E, Cattini L, Balducci A *et al.* Prediction of neonatal coarctation of the aorta at fetal echocardiography: a scoring system. *J Matern Fetal Neonat Med.* nov 2022; (22):4299-4305.
4. Carbonez K, Kefer J, Sluysmans T, Moniotte S. Treatment of a severe distal thoracic and abdominal coarctation with cutting balloon and stent implantation in an infant: from fetal diagnosis to adolescence. *Health Sci Rep.* Apr 2022; 5(3):e625.
5. Arya B, Maskatia SA. Coarctation of the aorta: prenatal assessment, postnatal management and neonatal outcomes. *Semin Perinatol.* jun 2022; 46(4):151584.
6. Hermida U, van Poppel MPM, Lloyd DFA *et al.* Learning the hidden signature of fetal arch anatomy: a three-dimensional shape analysis in suspected coarctation of the aorta. *J Cardiovasc Transl Res.* oct 2022. Online ahead of print.

FIGURE 1. Images d'échocardiographie foetale



1. Fœtus normal à 29 semaines d'âge gestationnel. Les 4 cavités (a.) et la crosse aortique (b.) sont harmonieuses.
2. Fœtus à 30 semaines d'âge gestationnel ayant développé une coarctation de l'aorte, opérée en période néonatale. La vue des 4 cavités (c.) est légèrement asymétrique et la crosse aortique (d.) est hypoplasique avec une encoche postérieure (\*) au niveau isthmique.
3. Fœtus à 25 semaines d'âge gestationnel avec forte suspicion anténatale de coarctation de l'aorte. La vue des 4 cavités (c.) est asymétrique, déjà à 25 semaines, et la crosse aortique (d.) est franchement hypoplasique avec une encoche postérieure (\*) au niveau isthmique. Cet enfant n'a jamais développé de coarctation de l'aorte.

Ao : aorte, OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche

## Des pistes cliniques pour le diagnostic et le pronostic du syndrome de tachycardie posturale en pédiatrie

Jelena Hubrechts

### INTRODUCTION ET DÉFINITION

Le syndrome de tachycardie posturale (abrégé POTS dans la littérature internationale) est une dysfonction autonome caractérisée par une augmentation excessive de la fréquence cardiaque lors du passage en position debout, sans chute tensionnelle concomitante. Cette réaction neuro-médiée provoque des symptômes tels que des vertiges, des palpitations, une oppression thoracique ou même une syncope, s'améliorant en position couchée. Des céphalées et une fatigue importante sont souvent décrites par les patients. Les critères diagnostiques sont énumérés dans le tableau 1, basés sur le consensus d'experts de la 'Heart Rhythm Society'(1). Le test de la table basculante, appelé aussi 'head-up tilt test (HUTT)' ou simplement 'tilt test', pendant au moins 10 minutes peut également aider à poser le diagnostic de POTS.

La prévalence dans la population pédiatrique reste imprécise comme le POTS est une entité probablement sous-diagnostiquée et la population pédiatrique moins étudiée que l'adulte. La plupart des patients présentent leurs premiers symptômes vers l'âge de 15 ans et les filles sont plus souvent atteintes que les garçons (2).

### TRAITEMENT

Le traitement est multidisciplinaire et se base initialement et dès la première visite sur des mesures hygiéno-diététiques : hydratation abondante, majoration de l'apport sodé, exercices de reconditionnement, vêtements de compression aux membres inférieurs et idéalement jusqu'à la taille, éviter l'alcool et le café et arrêter les médicaments qui peuvent accentuer la symptomatologie du POTS. Une évaluation psychologique est également conseillée.

Si le traitement non-pharmacologique semble insuffisant, certains médicaments peuvent être envisagés. En fonction de l'effet recherché, de la fludrocortisone, des beta-bloquants ou encore de l'ivabradine sont des molécules fréquemment prescrites, la liste n'étant pas exhaustive (3).

### FACTEURS PRONOSTIQUES

Le POTS affecte la qualité de vie des patients, avec un absentéisme scolaire important dans la population < 18 ans. Dès lors, cette entité continue à susciter un intérêt scientifique. Des études qualitatives récentes permettent de mieux comprendre cette condition, afin d'orienter la prise en charge ainsi que le pronostic donné aux patients.

En 2022, plusieurs publications ont cherché à mieux définir le POTS et son impact chez l'enfant et l'adolescent (3-6).

Certains marqueurs biologiques ont été avancés comme ayant une valeur prédictive pour le pronostic de POTS en pédiatrie (C-type natriuretic peptide, cortisol salivaire, norepinephrine plasmatique en position debout etc.). Toutefois, il manque des indicateurs simples et non invasifs pour évaluer le pronostic du POTS en pédiatrie. Wang *et al.* démontrent en 2022 que la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA) à différents stades du tilt-test ont une valeur prédictive pronostique du POTS chez des enfants âgés de 5 à 15 ans. (6) Le tilt-test consiste à une inclinaison rapide à 60°, tête en haut, après 10 minutes en décubitus dans un environnement calme et agréable à 20°C. Premièrement, la FC à 5 et à 10 minutes et la différence de FC entre la FC à 0, 5 et 10 minutes du test étaient plus élevées entre le groupe POTS et le groupe contrôle, confirmant le diagnostic. Deuxièmement, ces mêmes paramètres étaient plus bas dans le groupe avec bon pronostic que dans le groupe avec mauvais pronostic. Un bon pronostic est défini comme une amélioration des symptômes cliniques et une disparition des critères diagnostiques du POTS au tilt-test après 3 mois de traitement (non-pharmacologique ± metoprolol). Ensuite, en combinant ces paramètres de FC et PA, cette recherche a trouvé une association entre le produit de la FC et la PA systolique, appelé « rate-pressure product ou RPP » à 10 minutes du test et le pronostic du POTS. Le RPP reflète bien la charge de travail cardiaque et la consommation myocardique en oxygène. L'effet synergique de la FC et la PA entre elles a plus de signification que ces 2 paramètres seuls dans la stratification du risque cardiovasculaire. En effet, un petit changement dans un de ses composants a un impact important sur la valeur finale du RPP, ce qui facilite l'utilisation clinique de ces paramètres. Le RPP était significativement plus bas en cas de bon pronostic après traitement pour POTS. Ces paramètres étant facilement accessibles, peu coûteux et peu invasifs pour l'enfant, ils ont une valeur importante pour établir des modèles cliniques standardisés pour le suivi et le pronostic de ces patients.

### QUID DU VACCIN COVID-19 ?

Un nouvel élément occupant la communauté scientifique concerne le développement d'un POTS suite à la vaccination par ARN messenger contre le COVID-19. Une hypothèse actuelle stipule que la dysfonction autonome dans le POTS peut être causée par une



réponse auto-immune suite à ce vaccin. Plusieurs case reports l'ont suggéré depuis 1 an (7-10).

## PERSPECTIVES

Le POTS a un impact négatif sur la qualité de vie des enfants et adolescents atteints. Une prise en charge multidisciplinaire avec intégration du volet psychologique est indispensable, ce qui n'est pas encore le cas à l'heure actuelle pour la plupart de ces patients. La connaissance

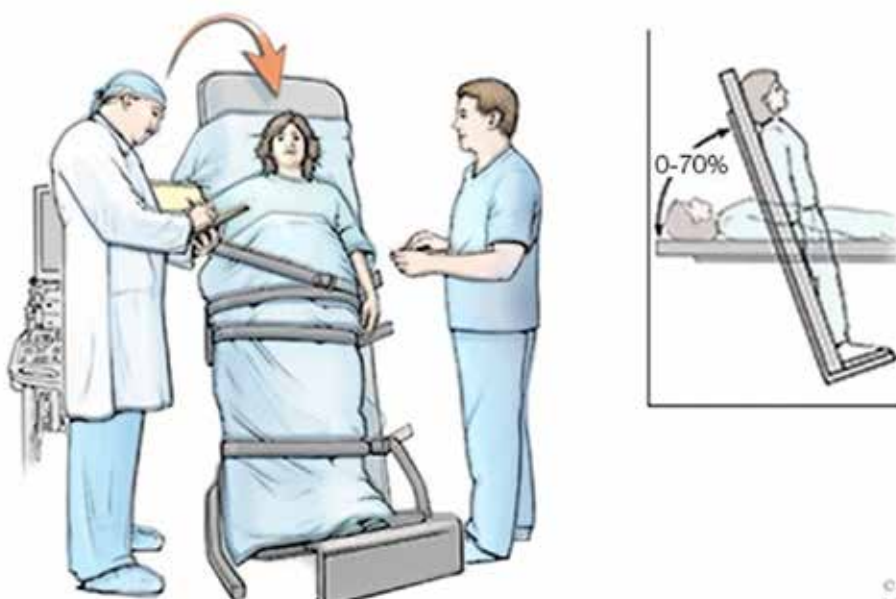
du syndrome parmi le personnel médical et paramédical reste insuffisante. Des priorités cliniques et scientifiques pour mieux comprendre et traiter le POTS ont été établies par un panel d'experts (11).

La prévalence du POTS par réponse immunitaire induit par la vaccination ARNm contre le COVID-19 sera plus claire quand plus de data sur les effets secondaires des vaccins innovatifs vont sortir, nécessitant plus de recul par rapport à l'année 2022.

**TABEAU 1. Critères diagnostiques du syndrome de tachycardie orthostatique posturale**

Tous les critères suivants doivent être présents :	
<input type="checkbox"/>	Accélération soutenue de la fréquence cardiaque de $\geq 30$ battements/min (ou de $\geq 40$ battements/min chez les patients de 12-19 ans) dès les 10 premières minutes en position debout
<input type="checkbox"/>	Absence d'hypotension posturale significative (baisse tensionnelle systolique de $> 20$ mmHg)
<input type="checkbox"/>	Aggravation des symptômes fréquents d'intolérance orthostatique en position debout, avec amélioration rapide dès le retour en décubitus : palpitations, tremblements, étourdissements, faiblesse généralisée, vision floue, intolérance à l'effort et fatigue
<input type="checkbox"/>	Durée des symptômes $\geq 3$ mois
<input type="checkbox"/>	Absence d'autres problèmes de santé pouvant expliquer la tachycardie sinusale en position debout : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypovolémie aiguë, par exemple par déshydratation</li> <li>- Anémie</li> <li>- Hypotension posturale</li> <li>- Endocrinopathie, par exemple insuffisance surrénalienne, hyperthyroïdie, phéochromocytome, ...</li> <li>- Effets indésirables de médicaments</li> <li>- Crises de panique, anxiété</li> <li>- Repos ou alitement prolongé</li> <li>- Effets de drogues à usage récréatif</li> </ul>

**FIGURE 2. Image représentant le fonctionnement du test de la table basculante. Source : Mayo Clin Proc. 2016.**



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

©2016  
MAYO

## RÉFÉRENCES

- Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, *et al.* 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015 Jun;12(6):e41-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029.
- Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, *et al.* Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007 Mar;82(3):308-13. doi: 10.4065/82.3.308.
- Raj SR, Fedorowski A, Sheldon RS. Diagnostic et traitement du syndrome de tachycardie orthostatique posturale. *CMAJ*. 2022 Jun 20;194(24):E852-8. doi: 10.1503/cmaj.211373-f.
- Frye WS, King CK, Schaefer MR, Decker J, Kuhn B. "You Look Perfectly Healthy to Me": Living With Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Through Adolescents' and Parents' Eyes. *Clin Pediatr (Phila)*. 2022 Dec 6:99228221141602. doi: 10.1177/00099228221141602.
- Kim DH, Park JY, Kim SY, Lee NM, Yi DY, Yun SW, *et al.* Awareness of postural orthostatic tachycardia syndrome is required in adolescent syncope. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 11;101(45):e31513. doi: 10.1097/MD.00000000000031513.
- Wang S, Zou R, Cai H, Wang C. Predictive Value of Heart Rate and Blood Pressure on the Prognosis of Postural Tachycardia Syndrome in Children. *Front Pediatr*. 2022 Mar 30;10:802469. doi: 10.3389/fped.2022.802469.
- Sanada Y, Azuma J, Hirano Y, Hasegawa Y, Yamamoto T. Overlapping Myocarditis and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After COVID-19 Messenger RNA Vaccination: A Case Report. *Cureus*. 2022 Nov 2;14(11):e31006. doi: 10.7759/cureus.31006.
- Eldokla AM, Numan MT. Postural orthostatic tachycardia syndrome after mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Auton Res*. 2022 Aug;32(4):307-311. doi: 10.1007/s10286-022-00880-3.
- Park J, Kim S, Lee J, An JY. A case of transient POTS following COVID-19 vaccine. *Acta Neurol Belg*. 2022 Aug;122(4):1081-1083. doi: 10.1007/s13760-022-02002-2.
- Reddy S, Arora M. A Case of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Secondary to the Messenger RNA COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021 May 4;13(5):e14837. doi: 10.7759/cureus.14837.
- Raj SR, Bourne KM, Stiles LE, Miglis MG, Cortez MM, Miller AJ, *et al.* Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): Priorities for POTS care and research from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 2. *Auton Neurosci*. 2021 Nov;235:102836. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102836.

## L'hypertension pulmonaire sévère après correction d'une cardiopathie congénitale

Lien Meirlaen, Stéphane Moniotte

### INTRODUCTION

La réparation chirurgicale des cardiopathies congénitales chez les enfants avec hypertension pulmonaire (HTP) préexistante est associée à des degrés divers à l'apparition d'hypertension pulmonaire sévère en période postopératoire (1). Après une chirurgie cardiaque, cette complication est particulièrement redoutée chez les enfants chez qui une majoration du débit sanguin pulmonaire ou une obstruction postcapillaire pulmonaire (ou les deux phénomènes) entraîne une augmentation de la réactivité et de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP). Le traumatisme opératoire (par ex. l'inflammation systémique et les lésions endothéliales causées par la circulation extracorporelle) peut aussi

augmenter la réactivité vasculaire pulmonaire et majorer considérablement la RVP. Chez les enfants dont la contractilité du ventricule droit est réduite, cela peut aller jusqu'à entraîner une dilatation aiguë du ventricule droit, un collapsus circulatoire et la mort en période périopératoire (2,3). La prise en charge moderne de cette hypertension pulmonaire postopératoire s'accompagne d'ailleurs d'une augmentation spectaculaire de l'utilisation de vasodilatateurs pulmonaires, et donc du coût global des prises en charge, sans toujours de preuves scientifiques de l'amélioration du pronostic des patients (4).

## RÉSULTATS

Une étude suédoise publiée en 2022 dans le journal *Pediatric Cardiology* remet ainsi en question l'utilité des vasodilatateurs pulmonaires pour protéger le ventricule droit ou pour normaliser la pression artérielle pulmonaire en postopératoire. En outre, l'objectif de cette étude est de déterminer quelles sont les cardiopathies à haut risque d'hypertension artérielle pulmonaire péri-opératoire sévère.

L'étude rétrospective de Lindberg *et al.* a analysé les données de 25 enfants atteints d'hypertension pulmonaire sévère (rapport pression artérielle pulmonaire / pression aortique  $\geq 1$ , mesuré à trois moments différents) après une chirurgie cardiaque, sur une période de 20 à 24 ans. Un cathéter artériel pulmonaire a été placé dans l'artère pulmonaire centrale chez tous les enfants considérés comme présentant un risque d'hypertension pulmonaire postopératoire (par ex. communication interventriculaire non-restrictive, canal atrio-ventriculaire complet, anomalie cardiaque gauche à haut risque d'hypertension pulmonaire telle qu'une sténose veineuse pulmonaire, ou enfants identifiés comme ayant de l'hypertension pulmonaire peropératoire mesurée après la fermeture de shunts intracardiaques). Les données ont été recueillies à l'époque (1994-1998) où les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (par ex. Sildenafil) et les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (par ex. Bosentan) n'étaient pas encore disponibles en Europe.

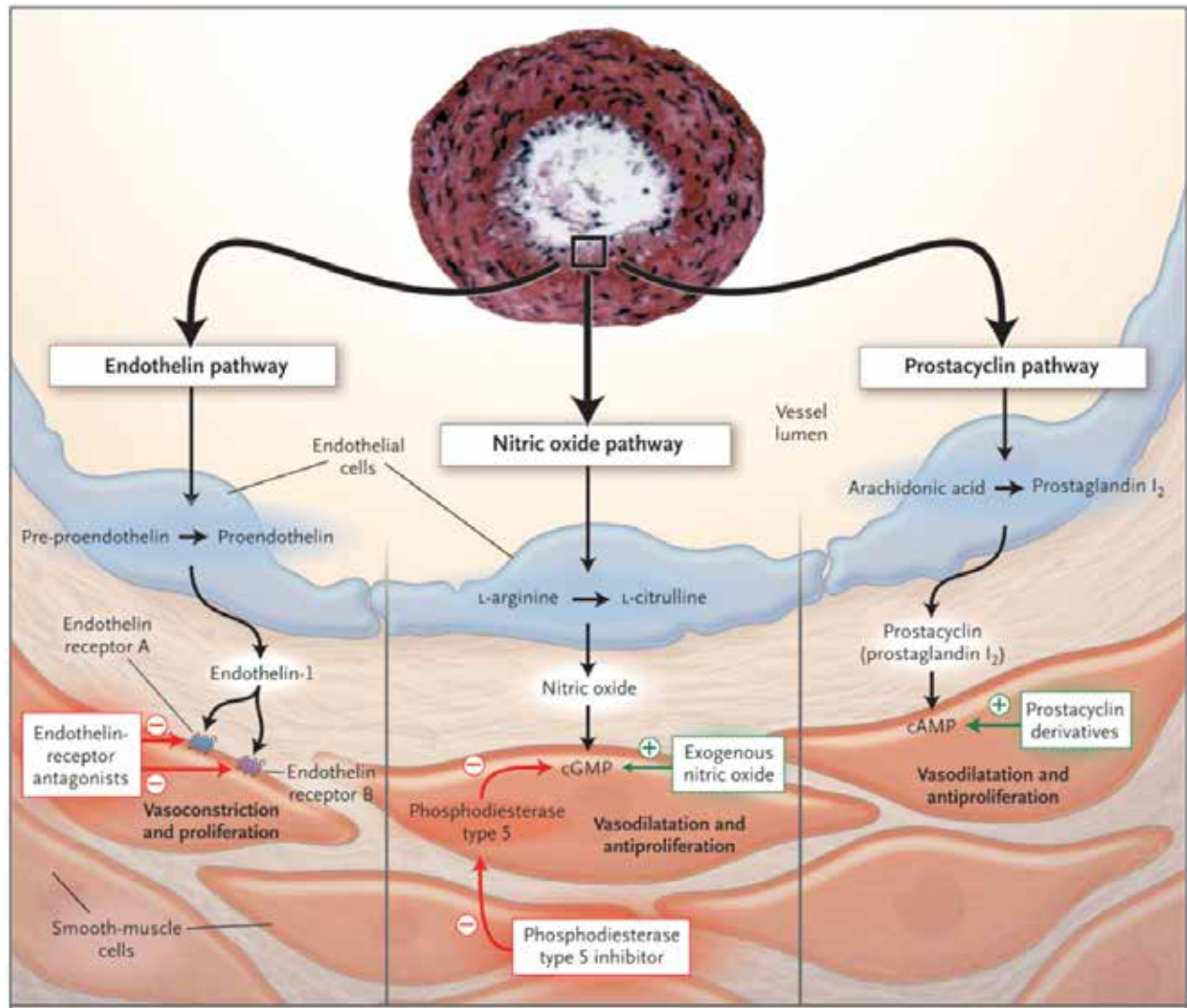
Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- Tous les enfants ont survécu à la sortie de l'hôpital (25/25, 100%), mais trois enfants sont décédés au cours de la première année postopératoire. Les patients décédés avaient tous un diagnostic de "petit coeur gauche" (ventricule gauche hypoplasique ou borderline et/ou pathologie mitrale).
- La majorité des enfants (n = 18) avec hypertension pulmonaire postopératoire sévère présentaient des lésions responsables d'un shunt gauche-droit. Dix de ces enfants avaient une forme d'obstruction du coeur gauche, seule ou en combinaison avec des shunts gauche-droit, et trois avaient une transposition des gros vaisseaux.
- Aucun enfant n'a reçu des vasodilatateurs de l'artère pulmonaire (phosphodiesterase inhibiteurs, endothéline inhibiteurs ou vasodilatateurs inhalés) pendant la période de suivi dans le service ou après la sortie de l'hôpital. Les résultats échocardiographiques ont montré que 36% des enfants avaient déjà normalisé leur pression artérielle pulmonaire à la sortie de l'hôpital, 63% ont quitté l'hôpital avec une hypertension pulmonaire résiduelle significative (insuffisance tricuspide avec vitesse max  $>2,5$  m/s). La pression artérielle pulmonaire s'est toutefois normalisée chez la plupart des enfants, sauf chez deux enfants qui présentaient encore une régurgitation mitrale modérée, responsable d'une hypertension pulmonaire post-capillaire.

## PERSPECTIVES

Étant donné que la pression artérielle pulmonaire a diminué sans l'utilisation des vasodilatateurs de l'artère pulmonaire dans cette cohorte, cette étude provocante suggère de poursuivre les investigations pour prouver l'impact réel des vasodilatateurs de l'artère pulmonaire sur l'évolution de l'hypertension pulmonaire postopératoire - quelle que soit sa gravité initiale - alors que ces médicaments coûteux font partie aujourd'hui des traitements utilisés en routine clinique (1).

FIGURE 3.



Mécanisme d'action de différentes classes de vasodilatateurs pulmonaires : les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ex Bosentan), les inhibiteurs de la phosphodiésterase 5 (ex Sildenafil), les analogues de la prostacycline (ex Epoprostenol) ; Source : Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1864-71. doi: 10.1056/NEJMct0904473.

RÉFÉRENCES

1. Lindberg L. Long-term Follow-Up of Pediatric Patients with Severe Postoperative Pulmonary Hypertension After Correction of Congenital Heart Defects. ; *Pediatric Cardiol.* 2022
2. Adiata I, Beghetti M. Early postoperative care of patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2009; 19(4): 315-319
3. Lindberg L, Olsson AK. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *Surgery for Congenital Heart Disease.* 2001; 123 (6):1155-1163
4. Bernier ML, Romer LH, Bembea MM. Spectrum of current management of pediatric pulmonary hypertensive crisis. *Critical Care Explor.* 2019; 1(8):e0037

# INNOVATIONS 2022 EN CHIRURGIE HÉPATO-BILIO-PANCRÉATIQUE

## Innovations dans la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique « limite résécable » ou « localement avancé », en 2022 : que retenir ?

L'année 2022 a été riche en innovations dans la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas borderline ou localement avancé et offre de nouvelles opportunités de traitements multimodaux aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Nous vous illustrons ici par deux histoires cliniques, l'importance de la prise en charge pluridisciplinaire pour ce type de patients. Nous vous détaillons ensuite, par spécialité, les innovations et spécificités propres à chacun, dont l'expertise est capitale au sein du groupe.

*Lancelot Marique<sup>1</sup>, Astrid De Cuyper<sup>2</sup>, Laurence Annet<sup>3</sup>, Anca Dragean<sup>3</sup>, Pierre Goffette<sup>3</sup>, Delphine Hoton<sup>4</sup>, Renaud Lhomme<sup>5</sup>, Geneviève Van Ooteghem<sup>6</sup>, Ivan Borbath<sup>7</sup>, Catherine Hubert<sup>1</sup>*

*En association avec nos hôpitaux partenaires : Clinique Saint-Jean (Bruxelles), Clinique Saint-Pierre (Ottignies), Clinique Notre Dame de Grâce (Gosselies)*

**MOTS-CLÉS** ► Cancer, adénocarcinome, pancréas, chimiothérapie, radiothérapie, traitement néoadjuvant, chirurgie, réponse pathologique complète

### Innovations 2022 in hepato-bilio-pancreatic surgery

The year 2022 has been full of innovations in the management of borderline or locally advanced pancreatic adenocarcinoma and offers new opportunities for multimodal treatments at the Cliniques universitaires Saint-Luc. Here, we illustrate the importance of multidisciplinary management for this type of patients through two clinical cases. We then detail the innovations and specificities regarding the different medical specialties, whose expertise is crucial within the group.

#### KEY WORDS

Cancer, adenocarcinoma, pancreas, chemotherapy, radiotherapy, neoadjuvant treatment, surgery, complete pathological response

## SOMMAIRE

**Réponse radiologique et métabolique prédisent au mieux la probabilité d'une résection chirurgicale complète, en association à la réponse clinique et biologique**

*Laurence Annet, Anca Dragean, Renaud Lhomme*

**Le point de vue de l'oncologue**

*Astrid De Cuyper, Ivan Borbath*

**Le point de vue du radiothérapeute**

*Geneviève van Ooteghem*

**Chirurgie pancréatique et résections vasculaires à l'ère du traitement néoadjuvant**

*Lancelot Marique, Catherine Hubert*

**Grader la réponse tumorale : vers des réponses pathologiques complètes ?**

*Delphine Hoton*

**Rôle du Coordinateur de Soins en Oncologie (CSO) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du pancréas**

*Marianne Demorcy*

## AFFILIATIONS

Groupe multidisciplinaire des Tumeurs des Foies, du Pancréas et des Voies Biliaires  
Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale
2. Service d'oncologie médicale,
3. Service de radiologie
4. Anatomie pathologique
5. Service de médecine nucléaire
6. Service de radiothérapie oncologique
7. Service d'hépto-gastro-entérologie

Coordinatrices de Soins en Oncologie (CSO) de la Clinique des Tumeurs Hépato-Bilio-Pancréatiques

1. Annie Morel, annie.morel@saintluc.uclouvain.be
2. Marianne Demorcy, marianne.demorcy@saintluc.uclouvain.be

## CORRESPONDANCE

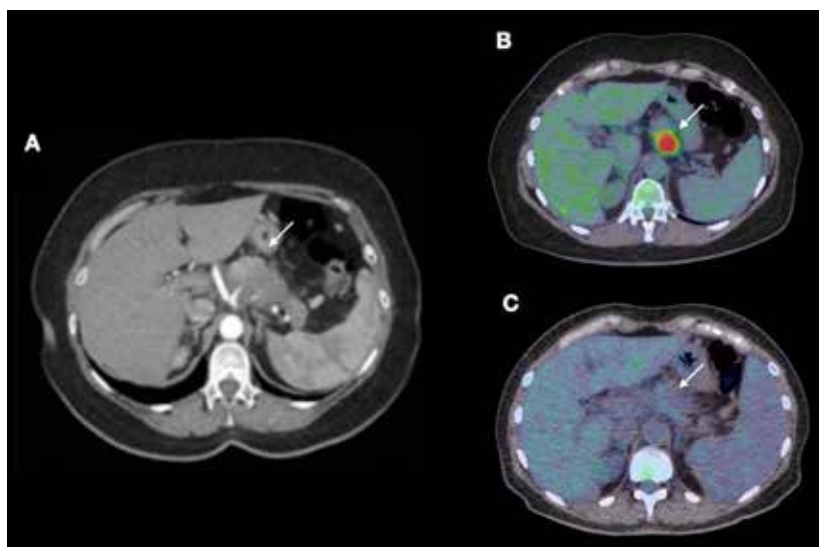
Docteur Lancelot Marique, MD  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale  
Unité de Chirurgie Hépato-bilio-pancréatique et de Transplantation Hépatique (Liver and Pancreas Unit)  
Avenue Hippocrate, 10  
B-1200 Bruxelles  
lancelot.marique@saintluc.uclouvain.be

## INTRODUCTION

L'adénocarcinome du pancréas est un cancer rare au pronostic sombre. Il est la deuxième cause de mortalité par cancer digestif, avec une incidence en augmentation. A ce jour, seule la chirurgie radicale offre une chance de guérison. L'évolution des traitements de chimiothérapie et de radiothérapie de cette dernière décennie a toutefois permis une augmentation significative de la survie à 5 ans, par l'augmentation du nombre de patients pouvant bénéficier d'une chirurgie radicale suite à un traitement d'induction et par l'administration systématique de chimiothérapie adjuvante. En effet, les cancers du pancréas que l'on appelle « localement avancés » ou « limite (*borderline*) résecables », en raison de l'envahissement vasculaire local, peuvent devenir, pour un certain nombre d'entre eux, opérables en marge saine suite à un traitement d'induction. Depuis juillet 2019, la prise en charge chirurgicale des cancers du pancréas doit en principe être réalisée dans l'un des 14 centres experts conventionnés par l'INAMI, dont font partie les Cliniques universitaires Saint Luc. Cette convention impose un nombre minimal de 25 chirurgies pancréatiques par an, et une prise en charge multi-disciplinaire exhaustive de qualité. En effet, la littérature scientifique et les chiffres belges de l'INAMI démontrent que les patients opérés dans des centres experts qui réalisent au minimum 20 chirurgies pancréatiques par an présentent une mortalité post-opératoire diminuée de moitié.

En décembre 2022, l'INAMI a rendu les résultats de l'analyse des 3 premières années pour chaque centre belge conventionné, en comparaison à la moyenne nationale. C'est l'occasion pour notre groupe multi-disciplinaire de mettre en avant ses compétences dans ce domaine. Au cours de ces 3 ans, 244 patients souffrant d'une tumeur du pancréas auront été discutés en Concertation Oncologique Multidisciplinaire (COM) et 120 patients auront été opérés.

**FIGURE 1. CT Abdomen**



(A) Volumineuse lésion corporelle entreprenant le tronc coélique et ses branches de subdivision, sans lésions à distance, associée à une thrombose complète de la veine splénique. PET-FDG avant (B) et après traitement néo-adjuvant (C), objectivant une activité métabolique initiale intense en regard de la tumeur pancréatique, présentant ensuite une régression métabolique complète au terme du traitement néo-adjuvant (SUVmax : 3,1 versus 10,7;  $\Delta$ SUVmax : -70%).

Nous discutons ici de deux patients atteints d'adénocarcinome pancréatique initialement non-résécable, pris en charge récemment par notre groupe aux Cliniques universitaires Saint Luc.

## CAS CLINIQUE 1

Il s'agit d'une patiente de 58 ans qui présente un adénocarcinome du pancréas localement avancé découvert fortuitement dans le décours d'un bilan bariatrique. Le bilan radiologique initial révèle une tumeur localisée dans le corps pancréatique avec envahissement circonférentiel du tronc coélique et de l'origine de ses 3 branches, ainsi que du confluent spléno-mésaraïque (Figure 1A). Le PET-FDG montre une lésion pancréatique hypermétabolique avec une SUVmax de 10,7 (Figure 1B) sans métastase à distance. Le CA19.9 s'élève initialement à 255,8 kU/L. La lésion est classifiée cT4N0M0 selon la stadification TNM, et jugée initialement non-résécable en raison de ses envahissements vasculaires. La stratégie thérapeutique proposée en Concertation Oncologique Multidisciplinaire (COM) est d'initier une chimiothérapie d'induction par 5-fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine (FOLFIRINOX). Après 8 cures, la réponse n'étant pas encore suffisante pour envisager une chirurgie, la patiente reçoit un traitement complémentaire par radiochimiothérapie (54Gy en 25 séances + capécitabine concomitante). La réévaluation au terme de ce traitement objective une réponse tumorale tant sur le plan clinique, biologique (CA19.9 66 kU/L) que métabolique (SUVmax 3,1 ;  $\Delta$ SUVmax : -70%). Cependant, au scanner (CT), une infiltration périvasculaire persiste, dont il est difficile de déterminer la nature (remaniements fibro-inflammatoires versus infiltration tumorale résiduelle). Compte tenu de ces constatations, nous proposons une exploration chirurgicale avec un objectif de résection radicale de la tumeur imposant la résection du tronc coélique et possiblement, la reconstruction du tronc porto-mésentérique.

En vue d'une résection complète et en préparation à la résection artérielle chirurgicale, une embolisation préemptive des trois branches du tronc coélique (Figure 2) est réalisée, après vérification au cours d'une coelioscopie exploratrice de l'absence de carcinose péritonéale.

**FIGURE 2. Radiologie interventionnelle**



Embolisation des trois branches du tronc coélique (artère gastrique gauche, artère hépatique commune et artère splénique). L'afflux de sang artériel hépatique est garanti par les arcades pancréatico-duodénales et les anastomoses artérielles avec le système de l'artère mésentérique supérieure, permettant ainsi de maintenir l'apport sanguin via la gastro-duodénale, suivant un flux inversé.

Dix jours plus tard, on procède à une pancréatectomie gauche avec résection du tronc coélique et préservation de la rate (Figure 3).

**FIGURE 3. Vue peropératoire**

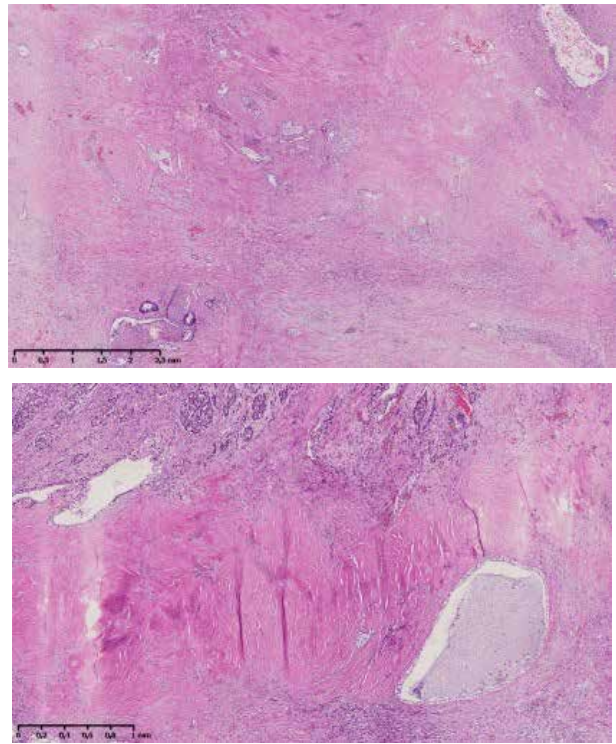


TC tronc coélique, Ao: Aorte; RG: rein gauche; AMS: artère mésentérique supérieure; PV: veine porte; R: rate; \*Moignon de l'artère hépatique

Résection complète de la lésion par pancréatectomie gauche emportant le tronc coélique et la surrenale gauche, en préservant la rate (intervention d'Appleby modifiée)

Les suites opératoires ont été simples, avec une sortie au 10<sup>ème</sup> jour postopératoire. L'analyse histologique de la pièce opératoire met en évidence un adénocarcinome moyennement à bien différencié de 25 mm de grand axe. La lésion est réséquée en marges saines (R0) et classifiée ypT2 pN0 (Figure 4).

**FIGURE 4. Anatomopathologie**



Le parenchyme pancréatique est remplacé par de vastes plages de fibrose éosinophile et hyaline. On voit des glandes tumorales résiduelles évanescentes et de multiples images d'engainements péri-nerveux. Score de régression MDA : Grade 2 (>5% de tissu tumoral résiduel).

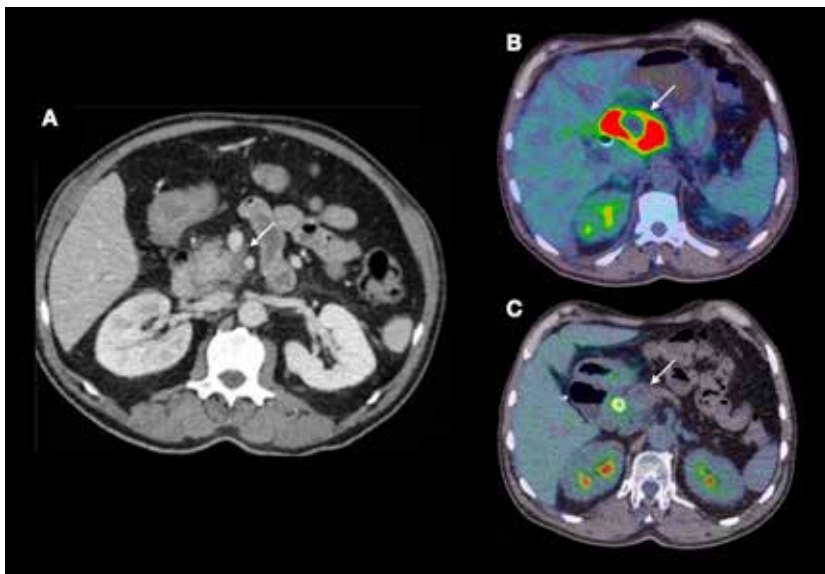
La patiente est actuellement en rémission et bénéficie d'une surveillance oncologique régulière.

**CAS CLINIQUE 2**

En juillet 2021, un cancer du pancréas est diagnostiqué chez un patient de 70 ans, suite à un déséquilibre de son diabète. Le scanner abdominal révèle une lésion suspecte d'adénocarcinome localement avancé de la tête du pancréas et plus particulièrement du processus unciné : la lésion présente des contacts de plus de 180° avec l'artère et la veine mésentériques supérieures (Figure 5). L'écho-endoscopie montre également la présence d'adénopathies locorégionales et permet la confirmation diagnostique par cytoponction. Compte tenu de l'apparition d'un ictère, une prothèse biliaire est mise en place. Le CA19.9 après drainage biliaire s'élève à 128 kU/L. Au FDG PET-CT, la lésion est hypermétabolique (SUVmax à 10,7). Cette lésion est stadifiée cT4N1M0. En COM, un traitement par FOLFIRINOX est proposé,

permettant une réponse métabolique complète et une normalisation du marqueur tumoral après 4 mois de traitement. Cependant, vu la persistance d'une atteinte des branches jéjunales de la veine mésentérique non reconstructibles chirurgicalement, nous optons pour un traitement de radiothérapie. Le traitement est réalisé en 5 fractions en condition stéréotaxique, sans réponse tumorale supplémentaire objectivée au scanner. Au terme de ce traitement, le patient présente un général altéré (affaiblissement, asthénie, perte de poids) motivant une surveillance clinique plutôt qu'une exploration chirurgicale. Au fil des mois, le patient retrouve un appétit normal, reprend du poids et son état clinique général s'améliore. Les bilans oncologiques de suivi restent normaux, sans évolution péjorative locale ni à distance. Nous proposons dès lors une exploration chirurgicale.

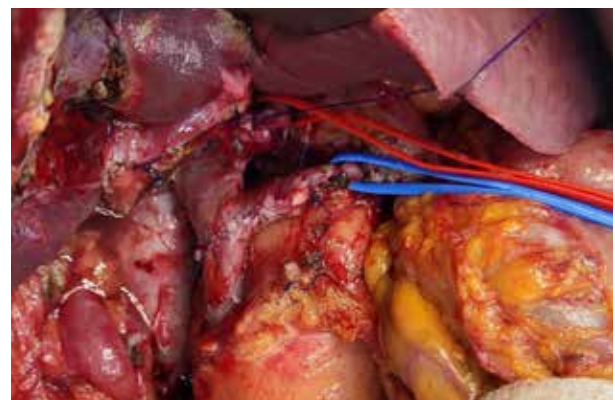
**FIGURE 5.**



*A : CT abdominal : volumineuse lésion localement avancée du processus unciné avec contacts veineux sur 180° et un contact artériel > 90° sur l'artère mésentérique supérieure. B: PET-FDG avant traitement néo-adjuvant, objectivant une lésion céphalique pancréatique hypermétabolique à centre nécrotique s'étendant sur 72x35mm (SUVmax 10,7). C: Normalisation métabolique de la lésion pancréatique au terme du traitement néo-adjuvant RCT, associée une bonne régression morphologique (SUVmax 1,9 ; ΔSUVmax: -82%)*

On procède à une duodéno pancréatectomie céphalique(DPC) selon Whipple avec résection partielle du tronc porto-mésentérique, reconstruit par suture directe (Figure 6). On réalise une reconstruction digestive classique selon CHILD : anastomoses pancréatico-jéjunale, hépatico-jéjunale, gastro-entéro-anastomose (Figure 7).

**FIGURE 6. Vue péroopératoire**



*Statut post duodéno pancréatectomie céphalique avec reconstruction de l'axe veineux.*



FIGURE 7.

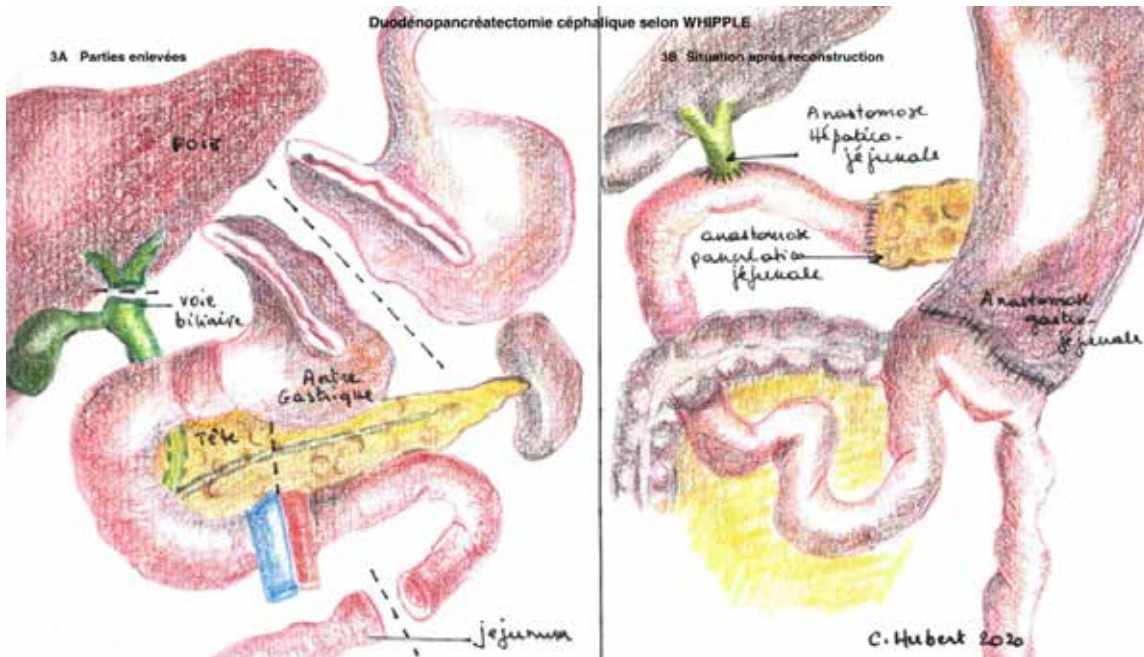
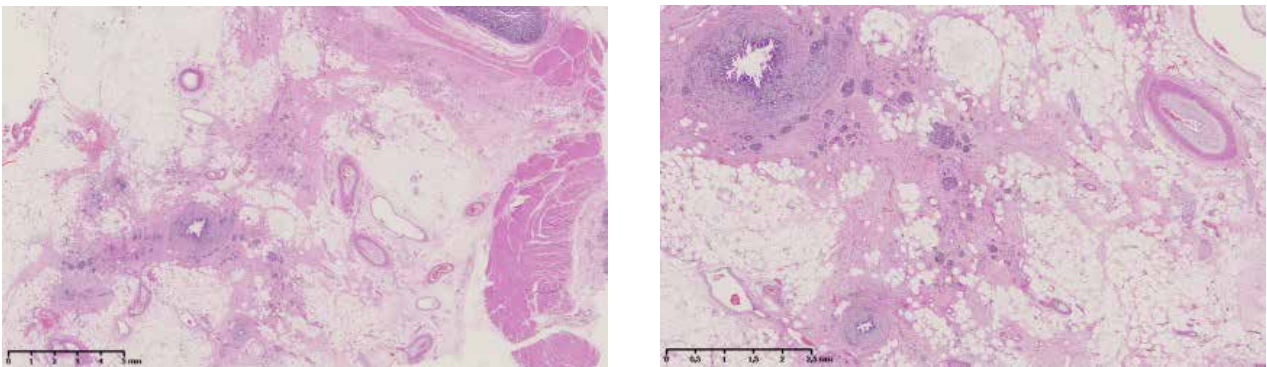


Schéma expliquant la partie enlevée (3A) et la reconstruction digestive (3B) lors d'une intervention de duodéno pancréatectomie selon Whipple

L'histologie définitive met en évidence l'absence de résidu tumoral avec une stadification ypT0pN0 avec un score de régression MDA : Grade 0 (0% de tissu tumoral résiduel) (Figure 8).

Le patient est donc en rémission complète et poursuit sa surveillance oncologique.

FIGURE 8. Anatomopathologie



Involution adipeuse étendue du pancréas. Il ne reste pratiquement plus que des îlots de Langerhans et des canaux au sein de plages de tissu fibro-adipeux. Aucune cellule tumorale résiduelle n'a été retrouvée.

## Réponse radiologique et métabolique prédisent au mieux la probabilité d'une résection chirurgicale complète, en association à la réponse clinique et biologique

Laurence Annet, Anca Dragean, Renaud Lhommel

L'adénocarcinome pancréatique doit, avant tout traitement (y compris tout drainage biliaire chez le patient ictérique) être bilanté par un CT thoraco-abdominal comprenant une phase artérielle tardive (+/- 45 sec) et une phase portale (+/- 70 sec) avec reconstructions millimétriques.

L'évaluation radiologique doit être complète selon le canevas suivant : morphologie de la lésion (aspect – taille – localisation - sténose canalaire), atteinte artérielle (de l'artère mésentérique supérieure, du tronc cœliaque ou de l'artère hépatique commune), atteinte veineuse et atteinte extra pancréatique avant traitement néoadjuvant. Cette évaluation permet de décider si le patient est d'emblée résécable, limite résécable ou irrésécable. Le scanner de départ sert de référence pour la réévaluation après traitement d'induction.

De nombreuses études ont montré les limites du CT scanner pour évaluer la réponse tumorale au traitement néoadjuvant, cependant une étude récente sur 179 patients montre que cet examen permet d'avoir une idée de la prédiction d'une résection R0 en fonction de la catégorie dans laquelle se trouve le patient (1).

Afin d'établir la stratégie au moment de la réévaluation, la résécabilité est donc basée sur les critères radiologiques. Une diminution de la taille tumorale, la récupération d'un calibre normal des grosses veines péri-tumorales telles que le tronc porto-mésentérique ou la veine splénique ainsi qu'une régression de la dilatation du canal de Wirsung après traitement néoadjuvant sont des éléments en faveur d'une régression tumorale. Cependant, dans un certain nombre de cas, après traitement d'induction par chimio- ou radio-chimiothérapie, il arrive que des contacts vasculaires persistent mais qu'il soit difficile de faire la part

des choses entre du tissu fibro-inflammatoire ou du tissu tumoral résiduel. Doivent donc également être pris en compte, la décroissance du marqueur tumoral (réduction du CA19.9 de plus de 50%) et l'amélioration clinique (reprise pondérale et disparition des douleurs). Ainsi ces différents critères établis par le NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ont montré une sensibilité élevée et une faible spécificité pour prédire la résection R0. L'application de ces critères apporte des éléments supplémentaires à l'analyse radiologique seule et augmente la sensibilité de prédiction d'une résection R0 (2).

En outre, une étude récente rapporte que la mesure de densité de la lésion sur le CT réalisé après un traitement néoadjuvant pourrait être un nouveau facteur pronostic chez les patients présentant un adénocarcinome pancréatique qui pourra être réséqué (3). Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer ces données.

Par ailleurs, le PET FDG prédit de façon plus précise que la seule régression du marqueur tumoral dans cette catégorie de patients (2). Dans un article récent portant sur 202 patients (4), l'importance de la régression métabolique tumorale évaluée par PET-FDG après TNA (mFolfirinix ou gemcitabine/nab-paclitaxel ± radiothérapie) était fortement corrélée à la réponse histopathologique (AUC : 0.86 ; P=0.001) et était le seul facteur pré-chirurgical prédictif de la survie globale en analyse univariée (4). En analyse multivariée, l'obtention d'une réponse métabolique majeure au traitement néoadjuvant demeurerait également le facteur prédictif indépendant principal de la réponse pathologique (odds ratio, 43.2; 95% CI, 16.9–153.2), de la survie sans progression (hazard ratio, 0.37; 95% CI, 0.2–0.6), et de la survie globale (hazard ratio, 0.21; 95% CI, 0.1–0.4).

### RÉFÉRENCES

1. Sun Kyung Jeon, Jeong Min Lee, Eun Sun Lee, Mi Hye Yu, Ljin Joo, Jeong Hee Yoon, *et al.* How to approach pancreatic cancer after neoadjuvant treatment: assessment of resectability using multidetector CT and tumor markers. *Eur. Radiol.* 2022 Jan;32(1):56-66.
2. Jang JK, Choi SJ, Byun JH, Kim JH, Lee SS, Kim HJ, *et al.* Prediction of margin-negative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma following neoadjuvant therapy: Diagnostic performance of NCCN criteria for resection vs CT-determined resectability. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Sep;29(9):1025-1034. doi: 10.1002/jhbp.1192. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35658103
3. Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL, *et al.* Induction Chemotherapy with FOLFIRINOX for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Simple Scoring System to Predict Effect and Prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2022;
4. Abdelrahman AM, Goenka AH, Alva-Ruiz R, Yonkus JA, Leiting JL, Graham RP, *et al.* FDG-PET Predicts Neoadjuvant Therapy Response and Survival in Borderline Resectable/Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Sep;20(9):1023-1032.e3. doi: 10.6004/jnccn.2022.7041. PMID: 36075389

La chimiothérapie joue un rôle crucial dans la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas. Plusieurs nouveautés sont à relever, tant pour les tumeurs résecables que pour les tumeurs localement avancées et/ou métastatiques.

### EN SITUATION NÉOADJUVANTE

Lorsque la tumeur est localisée mais qu'elle présente des contacts vasculaires (tumeur *borderline* résecable ou localement avancée), un traitement d'induction est recommandé (1). Ce traitement permet d'augmenter le taux de résection en marge saine, de diminuer les complications post-opératoires et d'améliorer la survie des patients. Aucune étude randomisée ne permet aujourd'hui de définir le traitement optimal pour ces patients (choix de la chimiothérapie, combinaison ou non avec la radiothérapie). Le choix s'oriente dès lors, si l'état général du patient le permet, vers des combinaisons de chimiothérapie offrant les meilleurs taux de réponse.

### EN SITUATION ADJUVANTE

Malgré une résection chirurgicale complète de bonne qualité, les patients opérés d'un cancer du pancréas présentent un risque élevé (environ 80%) de récurrence néoplasique. L'administration d'une chimiothérapie adjuvante permet de diminuer ce risque.

En 2022, les résultats actualisés de l'étude randomisée PRODIGE 24 ont été publiés (2). Cette étude comparait l'administration d'une chimiothérapie adjuvante de type FOLFIRINOX versus gemcitabine, pour une durée totale de 6 mois. Les données de survie à 5 ans ont confirmé que la trithérapie (FOLFIRINOX) améliorait significativement la survie globale des patients : survie médiane de 53.5 mois versus 35.5 mois (HR, 0.68; 95%CI, 0.54-0.85; P = .001). Dans cette étude, un âge de moins de 70 ans, les tumeurs bien différenciées, les stades précoces, la prise en charge dans un centre à gros volume, et la réalisation complète du traitement adjuvant étaient des facteurs associés à un

meilleur pronostic. Une chimiothérapie par FOLFIRINOX pendant 6 mois reste donc le traitement adjuvant de premier choix pour les patients en bon état général opérés d'un cancer du pancréas (quel que soit le stade).

### EN SITUATION MÉTASTATIQUE

Jusqu'en 2011, la chimiothérapie de référence pour le cancer du pancréas était la gemcitabine. Depuis lors, le schéma de chimiothérapie combinant la gemcitabine au nab-paclitaxel et la trithérapie FOLFIRINOX (5-fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine) ont permis d'améliorer significativement les taux de réponse (23% et 32% respectivement) ainsi que la survie globale (survie médiane de 8.5 mois et 11.1 mois respectivement) des patients atteints d'un cancer du pancréas en situation métastatique (3,4).

Un nouveau médicament, l'irinotecan liposomal ou nal-IRI (molécule de chimiothérapie encapsulée dans un liposome), a également fait son apparition en 2019 dans l'arsenal thérapeutique du cancer du pancréas. Son utilisation est actuellement recommandée en 2<sup>e</sup> ligne de traitement en combinaison avec le 5-fluorouracile, après échec d'une première ligne à base de gemcitabine, mais il pourrait prochainement être utilisé plus précocement. En effet, l'étude internationale de phase 3 NAPOLI-3 vient de démontrer la supériorité du schéma NALIRIFOX (nal-IRI + 5-fluorouracile + oxaliplatine) par rapport à la combinaison gemcitabine-abraxane en première ligne métastatique, en termes de survie globale et survie sans progression (5).

En conclusion, malgré ces dernières avancées, le cancer du pancréas reste une maladie de mauvais pronostic. Cela s'explique notamment par un diagnostic souvent tardif, une faible sensibilité de la maladie à la chimiothérapie et des options thérapeutiques restreintes. En effet, contrairement à beaucoup d'autres cancers, aucune immunothérapie ni thérapie ciblée n'a encore prouvé son efficacité dans cette pathologie. Il est donc primordial d'inclure les patients dans des essais cliniques afin d'identifier de nouvelles thérapies.

### RÉFÉRENCES

1. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, *et al.* Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022;160:140-9.
2. Conroy T, Castan F, Lopez A, *et al.* Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1571-1578. doi:10.1001/jamaoncol.2022.3829
3. Thierry Conroy, *et al.* FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364:1817-1825. DOI: 10.1056
4. Daniel D. Von Hoff, *et al.* Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369
5. Communication orale de Zev Wainberg au congrès de la société américaine d'oncologie digestive (ASCO GI), Janvier 2023

## Le point de vue du radiothérapeute

Geneviève van Ooteghem

La place de la radiothérapie dans la prise en charge préopératoire des cancers pancréatiques non-résécables d'emblée (borderline et localement avancés) reste controversée à ce jour. La chirurgie et les chimiothérapies restent les traitements de premiers choix. Cependant, la radiothérapie, étant donné son action ciblée, garde son intérêt en vue de réduire le risque de récurrence locale et d'amener à une chirurgie en marge saine. À ce jour, les différentes études disponibles oscillent entre des résultats encourageants mais sans impact significatif sur la survie, et d'autres décevants avec tout au plus un effet sur le contrôle local [2-3]. Une méta-analyse récente démontre l'importance d'un traitement néoadjuvant pour les tumeurs non-résécables d'emblée, mais ne permet pas d'identifier clairement la séquence de traitement efficace. Il reste donc difficile d'établir le vrai rôle de la radiothérapie [4,5].

La radiothérapie relève d'un travail d'équilibriste. La dose à la tumeur doit être élevée pour être létale, tout en requérant un niveau de précision intransigeant pour éviter une toxicité sur les organes sains avoisinants. Or, le pancréas est bordé par les anses duodénales et au contact de l'estomac, des organes hautement sensibles à la radiothérapie. Cette position explique les effets secondaires de la radiothérapie, majoritairement digestifs (inconfort alimentaire, nausées, dyspepsie, ulcères gastriques et duodénaux, voire perforation), restreint inévitablement les possibilités d'intensification de la dose à la tumeur, et explique probablement les résultats limités de la radiothérapie dans cette localisation.

Cependant, les données cliniques observées au chevet de nos patients, tout comme les 2 histoires cliniques présentées ci-dessus, nous apportent la conviction que la

radiothérapie garde malgré tout son intérêt. Les progrès technologiques de ces dernières années arment les services de radiothérapie de nouvelles solutions. Les techniques de contrôle positionnel (*image-guided radiotherapy*) garantissent une précision des traitements au jour le jour et sont désormais utilisées dans tous les services de radiothérapie. Des nouvelles études sont également en cours. L'étude PANDA-PRODIGE 44 (NCT02676349) en cours en France compare la chimiothérapie néoadjuvante FOLFIRINOX à cette même chimiothérapie suivie de radiochimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs présentant des contacts vasculaires limités. Les techniques nouvelles comme la radiothérapie stéréotaxique font également leur apparition depuis quelques années dans le cancer du pancréas, tentant d'élever les doses à la tumeur, en utilisant un faible nombre de séance (5 séances). L'étude STEROPAC (NCT05083247) initiée en Belgique par l'hôpital Erasme/Institut Bordet a pour objectif d'évaluer l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique dans les tumeurs pancréatiques dans une séquence néoadjuvante après chimiothérapie première. Elle sera également disponible aux Cliniques universitaires Saint Luc dans le courant de l'année 2023.

En conclusion, la radiothérapie (stéréotaxique) a certainement un rôle à jouer dans le contrôle local des cancers pancréatiques non-résécables d'emblée. Sa place reste néanmoins difficile à définir mais les progrès ne manquent pas. Les résultats des études en cours sont donc attendus avec impatience, et nécessitent en amont une collaboration des centres belges pour inclure de nombreux patients dans ces études.

## RÉFÉRENCES

1. Conroy T, Castan F, Lopez A, Turpin A, Ben Abdelghani M, Wei AC, *et al.* Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8:1571-8.
2. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, *et al.* Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8:1263-70.
3. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, *et al.* Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40:1220-30.
4. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, *et al.* Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022;160:140-9.
5. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, *et al.* Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:157-68.

## Chirurgie pancréatique et résections vasculaires à l'ère du traitement néoadjuvant

Lancelot Marique, Catherine Hubert

L'intervention chirurgicale est très différente si la tumeur est localisée dans la tête ou l'isthme du pancréas (partie droite du pancréas) ou si elle est située dans le corps ou la queue du pancréas (partie gauche). En effet, les tumeurs situées dans la partie gauche font l'objet de l'ablation du corps et de la queue du pancréas, et souvent de la rate (splénectomie). Cette intervention de lourdeur modérée peut être réalisée dans une grande majorité des cas par laparoscopie. A l'inverse, les tumeurs situées dans la tête du pancréas devront faire l'objet d'une intervention beaucoup plus lourde et plus complexe appelée « duodéno pancréatectomie céphalique » ou intervention de Whipple (du nom du chirurgien qui a réalisé cette intervention pour la première fois en 1935). La tête du pancréas étant insérée dans le cadre duodénal et traversée par le canal biliaire, il n'est pas possible de n'enlever que la tête du pancréas. L'intervention de Whipple va consister en l'ablation de la tête du pancréas, du cadre duodénal et souvent de l'antré gastrique, des 15 premiers centimètres de l'intestin grêle, de la voie biliaire et de la vésicule biliaire (Figure 7-image 3A). Il faut ensuite rétablir la continuité du système digestif interrompu en réalisant plusieurs anastomoses : la première sur le pancréas, la deuxième sur la voie biliaire et la troisième sur l'estomac (Figure 7-image 3B). Ces interventions de Whipple sont majoritairement réalisées par laparotomie, mais dans certains cas, elles peuvent être réalisées par voie laparoscopique ou robotique. Aujourd'hui, la littérature scientifique ne démontre pas encore d'avantage en termes de morbi-mortalité de l'approche laparoscopique ou robotique en comparaison avec la laparotomie classique. Historiquement, la chirurgie de l'adénocarcinome pancréatique associant des gestes de résections vasculaires, en raison de l'envahissement tumoral était grevée d'une morbidité et d'une mortalité non-négligeables alors qu'elle n'offrait que peu de bénéfices en termes de survie au long cours. Ce paradigme est heureusement en train d'évoluer car les données de la littérature abondent en faveur des thérapies néoadjuvantes qui permettent de tester la chimio-sensibilité de ces tumeurs et de sélectionner les meilleurs candidats à une chirurgie radicale, c'est-à-dire en marge saine.

Deux études publiées en 2022 confirment l'intérêt des thérapies néoadjuvantes :

- une méta-analyse parue dans le *British Journal of Surgery* confirme qu'après traitement néo adjuvant, la chirurgie est associée à une meilleure survie pour

tous les patients atteints d'un cancer du pancréas localisé (1) ;

- une étude multicentrique internationale a révélé que la chirurgie après FOLFIRINOX était associée à des résultats favorables pour les patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique borderline résecable (2).

Par conséquent, après traitement néo adjuvant, et malgré la persistance parfois de contacts vasculaires à la réévaluation radiologique par CT scanner, considérant donc encore la tumeur comme localement avancée, une exploration chirurgicale est justifiée, permettant de mieux évaluer la résecabilité. Cette chirurgie radicale doit cependant souvent être associée à des résections vasculaires (veineuse et/ou artérielle). La chirurgie pancréatique des cancers localement avancés ayant bien répondu à la chimio ou radio-chimiothérapie a une morbidité acceptable et offre une survie similaire à celle des patients qui présentent une lésion dite « limite résecable », c'est-à-dire avec des contacts vasculaires plus limités (3). Les principales situations nécessitant une résection vasculaire sont les suivantes :

- Lorsqu'il existe un contact entre la tumeur (généralement située dans la tête du pancréas) et le tronc porto-mésentérique (cf. 2<sup>e</sup> cas clinique).
- Lorsque la tumeur corporelle envahit le tronc coélique, l'intervention d'Appleby : une pancréatectomie gauche associée à la résection du tronc coélique (intervention d'Appleby) doit être considérée chez des patients sélectionnés en fonction de leur âge, de leur comorbidité et de leur état général (4) ; ce fut le cas de la patiente décrite dans le cas clinique n°1.

### RÉSULTATS ONCOLOGIQUES ET SUIVI

Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2019, la chirurgie pancréatique n'est en principe plus réalisée que dans des centres conventionnés par l'INAMI sur base de leurs résultats antérieurs (nombre de patients opérés, mortalité et morbidité post-opératoire entre 2008-2016). Depuis lors, afin de rester dans cette convention, les centres doivent réaliser au minimum 25 chirurgies pancréatiques par an et doivent obtenir des résultats de morbi-mortalité et de survie qui se situent dans la moyenne nationale. Les résultats des centres sont analysés chaque année par l'INAMI et les centres sont réévalués tous les 3 ans.

Nos résultats de survie à un an pour l'adénocarcinome pancréatique sont très encourageants puisque nous obtenons une survie relative à un an de 81.3%, en comparaison à 77% pour la moyenne nationale. Ceci est le fruit d'un travail collaboratif permettant une sélection des patients éligibles à la chirurgie par la réalisation de bilans pré-opératoires exhaustifs, des résections radicales en marges saines (R0) (80% dans notre centre versus 60% pour la moyenne nationale), et un traitement péri-opératoire de chimiothérapie +/- radiothérapie optimisé.

En conclusion, la résection chirurgicale complète, en marge saine, avec résection vasculaire potentielle, en association aux traitements néoadjuvants est le traitement de choix des adénocarcinomes du pancréas non-résécables d'emblée, permettant d'obtenir des taux de survie à 5 ans avec une morbidité et une mortalité acceptable.

Qu'ils soient traités par chimiothérapie, radio(-chimio)thérapie ou opérés (d'emblée ou après traitement d'induction), l'impact psychologique de ces traitements lourds est majeur, d'autant plus qu'ils se surajoutent à un diagnostic déjà difficile à accepter. De plus, les patients opérés peuvent développer un diabète et la majorité présentera une insuffisance pancréatique exocrine qui nécessitera la prise de Créon. Le rôle de l'équipe para médicale (diététicien, kinésithérapeute et psychologue) et celui du médecin traitant sont primordiaux tout au long du traitement. Ce dernier est, par ailleurs, la personne de référence et de confiance du patient et de sa famille. Il établit le lien entre le patient et le centre hospitalier.

## RÉFÉRENCES

1. Brown ZJ, Heh V, Labiner HE, Brock GN, Ejaz A, Dillhoff M, *et al.* Surgical resection rates after neoadjuvant therapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma: meta-analysis. *Br J Surg.* 2022 Dec 13;110(1):34-42. doi: 10.1093/bjs/znac354. PMID: 36346716.
2. van Veldhuisen E, Klompmaker S, Janssen QP, Hilal MA, Alseidi A, Balduzzi A, *et al.*; Scientific Committee of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association. Surgical and Oncological Outcomes After Preoperative FOLFIRINOX Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer: An International Multicenter Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2022 Dec 20; doi: 10.1245/s10434-022-12387-2. Epub ahead of print. PMID: 36539580.
3. Fromer MW, Wilson KD, Philips P, Egger ME, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Locally advanced pancreatic cancer: a reliable contraindication to resection in the modern era? *HPB (Oxford).* 2022 Oct;24(10):1789-1795. doi: 10.1016/j.hpb.2021.09.002.
4. Murakami Y, Nakagawa N, Kondo N, Hashimoto Y, Okada K, Seo S, Otsuka H. Survival impact of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection combined with neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable or locally advanced pancreatic body carcinoma. *Pancreatology.* 2021 Apr;21(3):564-572. doi: 10.1016/j.pan.2021.01.008. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33526385.

## Grader la réponse tumorale : vers des réponses pathologiques complètes ?

*Delphine Hoton*

La prise en charge des pièces de résection pancréatiques après traitement néoadjuvant nécessite une analyse extensive et systématique. Après une fixation et un repérage des différentes marges de section et plans de dissection chirurgicaux, les pièces sont tranchées transversalement. Cette marche à suivre ne diffère pas par rapport aux prélèvements de patients n'ayant pas eu de traitement néoadjuvant. Cependant, la difficulté par rapport à ces derniers sera de retrouver la lésion tumorale résiduelle. En effet, au sein du pancréas, les adénocarcinomes sont en général assez mal délimités, et peu visibles à l'œil nu. Les lésions de pancréatite chronique, souvent associées, sont très similaires de par leur aspect blanchâtre et fibreux. Après traitement, les

lésions tumorales sont donc encore plus compliquées à repérer. Un échantillonnage extensif sera donc important. Les recommandations de la *Pancreatobiliary Pathology Society* ont été éditées cette année (1).

Le score de régression tumorale choisi aux Cliniques universitaires Saint-Luc est le MDA :

**TABLEAU 1. Score de régression tumorale : Le score MDA**

<b>Grade 0</b> Pas de cellules viables (réponse complète)
<b>Grade 1</b> Tissu tumoral résiduel minimal (cellules isolées, ou petits groupes de cellules tumorales, <5% adénocarcinome résiduel viable)
<b>Grade 2</b> 5% ou plus adénocarcinome résiduel viable

En conclusion, l'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie est plus susceptible d'obtenir une réponse pathologique complète que la chimiothérapie ou la radiothérapie isolées. Les patients présentant une

réponse complète ont un avantage significatif de survie par rapport aux patients chez qui une maladie résiduelle est encore présente (2,3).

## RÉFÉRENCES

1. Wang H, Chetty R, Hosseini M, Allende DS, Esposito I, Matsuda Y *et al.*; Pancreatobiliary Pathology Society. Pathologic Examination of Pancreatic Specimens Resected for Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Recommendations From the Pancreatobiliary Pathology Society. *Am J Surg Pathol.* 2022 Jun 1;46(6):754-764. doi: 10.1097/PAS.0000000000001853. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34889852; PMCID: PMC9106848.
2. Barrak D, Villano AM, Villafane-Ferriol N, Stockton LG, Hill MV, Deng M *et al.* Total neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma increases probability for a complete pathologic response. *Eur J Surg Oncol.* 2022 Jun;48(6):1356-1361. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.473. Epub 2022 Jan 5. PMID: 35016837; PMCID: PMC9233019.
3. Jeon HJ, Jeong HJ, Lim SY, Yoon SJ, Kim H, Han IW, *et al.* Pathological Response Predicts Survival after Pancreatectomy following Neoadjuvant FOLFIRINOX for Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 31;15(1):294. doi: 10.3390/cancers15010294. PMID: 36612289; PMCID: PMC9818940

## Rôle du Coordinateur de Soins en Oncologie (CSO) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du pancréas

Marianne Demorcy

La coordinatrice de soins en oncologie est une infirmière clinique spécialisée dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer. Elle est une personne de référence pour le patient et son entourage, mais également pour toute l'équipe de soin. Elle a donc une fonction transversale qui couvre trois dimensions :

1. Accompagnement psycho-social
  - Détection des risques et problèmes
  - Soutien
2. Accompagnement clinique
  - Évaluation des problèmes et des besoins chez les patients.
  - Éducation thérapeutique
  - Prévention et gestion des effets secondaires des traitements
  - Reconnaissance et orientation en cas de signes d'urgences
3. Coordination des prises en charge complexes
  - Actes techniques spécifiques
  - Coordination de programmes de soins multimodaux (radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie)

- Vérification du bon déroulement du suivi oncologique
- Élaboration des itinéraires de soins

Les CSO ont donc un contact privilégié avec le patient et chaque intervenant de l'équipe multi-disciplinaire. Elles sont également les garantes d'un suivi rapide et optimal pour chacun des nouveaux patients adressés à l'équipe.

### LES CSO DE LA CLINIQUE DES TUMEURS HÉPATO-BILIO-PANCRÉATIQUES

Madame Marianne DEMORCY  
Madame Annie MOREL  
Téléphone :  
+32 2 764.42.22  
marianne.demorcy@saintluc.uclouvain.be  
annie.morel@saintluc.uclouvain.be

## CONCLUSION

La prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique « localement avancé » ou « *borderline* résecable » fait l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire complexe,

avec réévaluation fréquente de la stratégie thérapeutique au cours du suivi du patient.

L'année 2022 est venue confirmer notre pratique pluridisciplinaire par les résultats de survie à un an fournis par l'INAMI, dans le cadre de la convention et par les nouvelles données de la littérature scientifique. Ainsi, grâce aux traitements de chimiothérapie et/ou radiothérapie, certains patients, initialement considérés

comme non-résécables, le deviennent. Même si la chirurgie pancréatique reste une chirurgie lourde, les progrès et la centralisation au sein de centres experts donnent des résultats de morbidité et de mortalité tout à fait acceptables et offrent une réelle chance de guérison aux patients. Les années futures restent résolument tournées vers les résultats des études en cours afin d'améliorer encore la prise en charge de ces patients.



# INNOVATIONS 2022 EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

La limitation des moyens financiers en soins de Santé nous appelle à justifier de nos choix en apportant la preuve d'une amélioration réelle pour le patient, traduite par sa capacité à réintégrer rapidement le circuit économique et le retour à une vie sociale active, ou encore en développant des techniques moins invasives qui permettent de réduire la période d'incapacité ou les complications auxquelles le patient est exposé. Le service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie a choisi de mettre en évidence différentes approches dans ce cadre : le bénéfice d'une évaluation fonctionnelle en chirurgie de la main quant à l'objectivation du bénéfice de différentes modalités thérapeutiques, les perspectives, encore précoces, de traitement par phages dans les infections d'implants orthopédiques par des bactéries multirésistantes, sans devoir recourir à des chirurgies lourdes, et deux approches biologiques et biotechnologiques pour obtenir la guérison des défauts de consolidation des fractures, sans exposer le patient aux complications d'un prélèvement osseux autologue.

*Xavier Libouton\*, Othmane Miri\*, Randy Buzisa Mbuku\*, Anaëlle Mottet\*, Julie Manon, Robin Evrard, Hervé Poilvache, Solange de Wouters, Karim Tribak, Dan Putineanu, Maïte Van Cauter, Vincent Druetz, Jean-Emile Dubuc, Jean-Cyr Yombi, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Simon Vandergugten, Alin Sirbu, David Mathieu, Maxime Bonnelance, Loïc Thoreau, Daniel Morcillo, Emmanuel Thienpont, Thomas Schubert, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Olivier Barbier, Olivier Cornu*

**MOTS-CLÉS** ► Évaluation fonctionnelle, chirurgie de la main, infection de prothèse, phagothérapie, pseudarthrose, pseudarthrose congénitale, cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse, cellules souches adipeuses, allogreffes osseuses, poudre d'os déminéralisée, hydroxyapatite

## Innovations 2022 in orthopedic surgery and traumatology

The limitation of financial means in health care compels us to justify our choices by bringing the proof of a real improvement for the patient, reflected by his/her ability to quickly reintegrate the economic circuit and resume an active social life, or by developing less invasive techniques that shorten the period of incapacity or reduce the complications to which the patient is exposed. The Department of Orthopedic Surgery and Traumatology has chosen to highlight different approaches in this context: the usefulness of a functional evaluation in hand surgery in terms of objectifying the benefit of different therapeutic modalities, the still early prospects of phage therapy in infections of orthopedic implants by multidrug-resistant bacteria avoiding the need for major surgical interventions, and two biological and bio-technological approaches to successfully treat fracture healing defects, without exposing the patient to the complications of autologous bone harvesting.

### KEY WORDS

Functional assessment, hand surgery, prosthetic joint infection, phage therapy, bone non-union, congenital pseudarthrosis, bone marrow mesenchymal stem cells, adipose stem cells, bone allografts, demineralized bone matrix, hydroxyapatite

## SOMMAIRE

### Évaluation fonctionnelle en chirurgie de la main

*Xavier Libouton, Olivier Barbier*

### Nouvelle approche dans les infections ostéoarticulaires : la phagothérapie ?

*Randy Buzisa Mbuku, Hervé Poilvache, Maïte Van Cauter, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu*

### Avancées et perspectives dans le traitement des fractures non consolidées

*Anaëlle Mottet, Julie Manon, Robin Evrard, Karim Tribak, Dan Putineanu, Pierre-Louis Docquier, Thomas Schubert, Olivier Cornu*

### Grefe osseuse autologue obtenue à partir de l'ingénierie tissulaire dans le traitement des pseudarthroses congénitales du tibia

*Othmane Miri, Solange de Wouters, Pierre-Louis Docquier*

## AFFILIATIONS

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

\*Contributeurs équivalents

## CORRESPONDANCE

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

## Évaluation fonctionnelle en chirurgie de la main

Xavier Libouton, Olivier Barbier

Mesurer la qualité des soins est un prérequis pour définir les actions à mettre en œuvre pour améliorer le service rendu aux patients. Dans ce but, l'appréciation objective et fiable des résultats d'une prise en charge chirurgicale est devenue incontournable. À côté des scores cliniques habituels réalisés par le praticien, il est important d'estimer également le retentissement d'une pathologie lors de la réalisation d'activités de la vie courante (évaluation fonctionnelle) et ses répercussions sur la qualité de vie du sujet, notamment après intervention chirurgicale.

Le choix d'une échelle parmi le large panel existant passe par la recherche de bonnes qualités métrologiques (reproductibilité, sensibilité au changement, validité de contenu, de construit, etc.) et sa validation auprès de patients à la typologie et à la pathologie précises.

Trois types de mesure évaluent la qualité des soins perçue par les patients avec des outils distincts :

1. Les *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs) pour le résultat des soins. C'est le résultat perçu par le patient.
2. Les *Patient-Reported Experience Measures* (PREMs) pour l'expérience des soins. Ce sont des instruments qui permettent de mesurer l'expérience perçue par le patient.
3. Les questionnaires de satisfaction des patients pour la réponse à leurs attentes.

En complément de l'évaluation des soins, il faut aussi tenir compte des situations relatives au fonctionnement humain et aux restrictions qu'il peut subir. C'est ce que la CIF (**C**lassification **I**nternationale du **F**onctionnement) (1) permet de décrire. Pour rappel, la CIF envisage le fonctionnement du point de vue du corps, de la personne et de la personne en tant qu'être social.

Se basant sur la CIF et en ne perdant pas de vue l'évaluation de la qualité de soins, nous avons développé au sein de l'unité de chirurgie de la main un outil de mesures qui essaye de combiner ces différents paramètres. L'écueil principal rencontré dans l'élaboration du projet est comme souvent la distance entre la théorie et la réalité du terrain. En effet lors d'une consultation chirurgicale classique, le temps imparti est bien souvent restreint. Cela limite fortement les possibilités d'ajouter le remplissage de questionnaires ou d'autres moyens d'évaluation. Cependant, la technologie peut nous aider dans cette démarche essentielle. En collaboration avec le service informatique de notre institution, nous développons un outil qui permet au patient en salle d'attente de remplir

différents questionnaires d'évaluation. L'interface patient est une tablette comme illustré sur la figure 1.

FIGURE 1.



Actuellement, lors de sa première consultation, le patient en salle d'attente est invité à remplir :

1. Une échelle visuelle analogique de la douleur
2. Un questionnaire HABILHAND (2) (évaluation des répercussions de la pathologie perçue par le patient)
3. Un Quick-DASH (3) (idem)
4. UN SF-12 (évaluation des répercussions de la pathologie perçue par le patient en tant qu'être social)

L'ensemble des résultats dûment complétés est directement envoyé dans le dossier médical du patient. Dès que le patient rentre dans la cabine de consultation, nous disposons immédiatement de l'état de la situation pathologique dans laquelle se trouve le patient lorsqu'il s'adresse à nous.

A ce stade, nous n'en sommes qu'aux prémices du développement. L'étape suivante à implémenter sera de refaire une évaluation identique environ 6 mois après la consolidation du traitement qu'il ait été conservateur ou chirurgical.

Les possibilités de développement ultérieurs sont immenses surtout avec l'avènement de nouvelles technologies telle que l'intelligence artificielle qui n'ont sûrement pas fini de nous surprendre. Il n'est pas illusoire

de penser que dans un avenir proche une caméra lidar (télé-détection par laser) équipera les cabines de consultation révolutionnant la manière d'appréhender notre examen clinique mais cela est une autre histoire...

## RÉFÉRENCES

1. Rauch A, Cieza A, Stucki G. How to apply the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008 Sep;44(3):329-42.
2. El Khoury G, Penta M, Barbier O. ABILHAND-HS: a linear scale for outcome measurement in hand surgery. *J Hand Surg Eur. Vol.* 2021 Feb 8;1753193421991485.
3. Atroshi I, Gummesson C, Andersson B, Dahlgren E, Johansson A. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: reliability and validity of the Swedish version evaluated in 176 patients. *Acta Orthop Scand.* 2000 Dec;71(6):613-8.
4. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996 Mar;34(3):220-33.

## Nouvelle approche dans les infections ostéoarticulaires : la phagothérapie ?

*Randy Buzisa Mbuku, Hervé Poilvache, Maïte Van Cauter, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu*

La prise en charge des infections ostéoarticulaires reste une pathologie complexe qui, lorsqu'elle n'est pas prise en charge précocement est associée à une morbidité et une mortalité supérieure à beaucoup de cancers (1). Les stratégies mises en place avec des chirurgies répétées et l'utilisation d'antibiotiques de manière suboptimale conduisent à sélectionner des bactéries de plus en plus résistantes, rendant la prise en charge habituelle inopérante (2). Des stratégies innovantes recourant aux bactériophages sont actuellement considérées dans des cas où les options chirurgicales et médicales semblent compromises (3).

Les bactériophages sont des virus naturels qui ciblent des bactéries spécifiques. Il a été proposé de les utiliser pour traiter les infections bactériennes dans les années 1920, avant la découverte et l'utilisation généralisée des antibiotiques. Abandonnée dans nos contrées, la phagothérapie a été encore utilisée dans l'Est de l'Europe, particulièrement en Géorgie. La phagothérapie est un traitement prometteur pour les infections ostéoarticulaires car les phages ont la capacité de dégrader la matrice du biofilm et de lyser les bactéries (4). La faisabilité de la phagothérapie a été récemment démontrée, sur la base de plusieurs patients atteints d'infections osseuses et articulaires complexes et traités à titre compassionnel par phages (5-7).

Cependant, de nombreux aspects de cette thérapie sont mal compris, ce qui fait que les traitements manquent d'efficacité et de reproductibilité. Pour faire progresser cette thérapeutique, il convient de déterminer la sensibilité des bactéries aux phages, ou d'entraîner préalablement les phages à adresser différents clones de bactéries, sous peine que les variations phénotypiques des récepteurs d'attachement des membranes bactériennes, cibles des bactériophages, ou leurs interactions avec les macromolécules de nos organismes empêchent ces agents d'agir (8). La posologie et le mode d'administration doivent également être précisés. L'administration répétée des phages, localement au travers d'un cathéter laissé en place plusieurs jours est potentiellement associée à un risque accru d'infection par un germe non ciblé par les phages. L'administration par voie générale ou localement au décours du geste chirurgical, ou secondairement par ponction articulaire sous échographie paraissent actuellement plus prometteuses. Si la phagothérapie est à ce stade considérée comme une thérapie de sauvetage, combinée aux antibiotiques suppressifs et à une chirurgie de débridement à minima, des essais devraient être considérés pour enfin démontrer dans quels contextes cliniques elle pourrait offrir une réelle nouvelle approche thérapeutique.

## RÉFÉRENCES

1. Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015;30:902-7. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.044.
2. Karczewski D, Müllner M, Hipfl C, Perka C, Müller M. Two-stage exchange for PJI with co-existing cerclages for fracture: higher rates of early re-infections and difficult to treat microbes. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022. doi: 10.1007/s00402-022-04361-0.
3. Álvarez A, Fernández L, Gutiérrez D, Iglesias B, Rodríguez A, García P. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitals: Latest Trends and Treatments Based on Bacteriophages. *J Clin Microbiol*. 2019;57:e01006-19. doi: 10.1128/JCM.01006-19.
4. Totten KMC, Patel R. Phage Activity against Planktonic and Biofilm *Staphylococcus aureus* Periprosthetic Joint Infection Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(1):e0187921. doi: 10.1128/AAC.01879-21.
5. Ferry T, Kolenda C, Briot T, Souche A, Lustig S, Josse J, *et al.*, On Behalf Of The Lyon Bji Study Group, On Behalf Of The PHAGEinLYON Study Group. Past and Future of Phage Therapy and Phage-Derived Proteins in Patients with Bone and Joint Infection. *Viruses*. 2021;13:2414. doi: 10.3390/v13122414.
6. Cano EJ, Cafilisch KM, Bollyky PL, Van Belleghem JD, Patel R, Fackler J, *et al.* Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee *Klebsiella pneumoniae* Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):e144-e151. doi: 10.1093/cid/ciaa705.
7. Ferry T, Kolenda C, Batailler C, Gaillard R, Gustave CA, Lustig S, *et al.*; Lyon BJI Study group. Case Report: Arthroscopic "Debridement Antibiotics and Implant Retention" With Local Injection of Personalized Phage Therapy to Salvage a Relapsing *Pseudomonas Aeruginosa* Prosthetic Knee Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:569159. doi: 10.3389/fmed.2021.569159.
8. Doub JB, Urish K, Chan B. Bacteriophage therapy for periprosthetic joint infections: Current limitations and research needed to advance this therapeutic. *J Orthop Res*. 2022. doi: 10.1002/jor.25432.

## Avancées et perspectives dans le traitement des fractures non consolidées

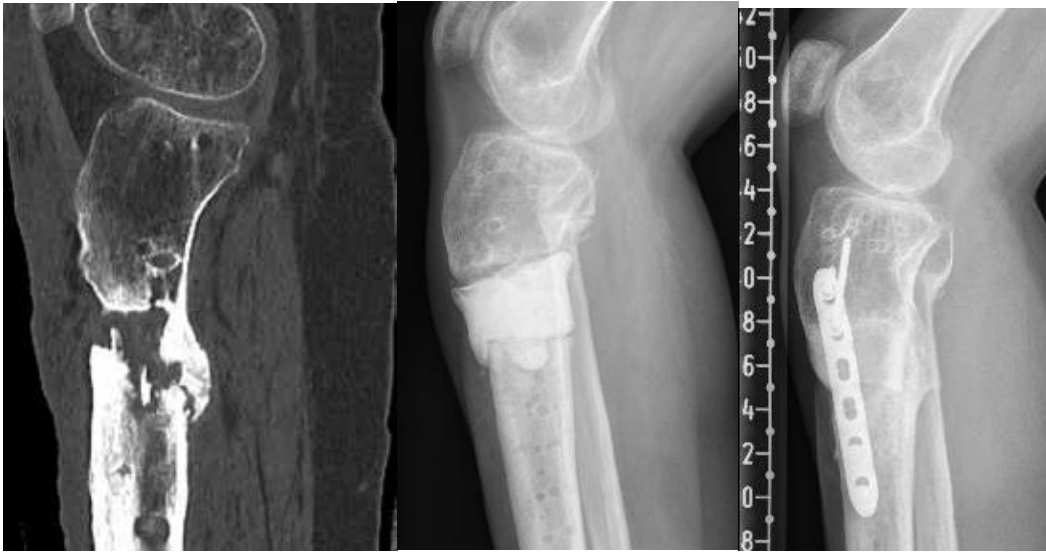
Anaëlle Mottet, Julie Manon, Robin Evrard, Karim Tribak, Dan Putineanu, Pierre-Louis Docquier, Thomas Schubert, Olivier Cornu

Malgré des soins attentifs, 5% des fractures secondaires à un traumatisme mineur et 20% de celles liées à un traumatisme de haute énergie ou associées à une ouverture du foyer de fracture ne consolideront pas et évolueront vers la pseudarthrose ou non consolidation. Le traitement de choix des retards de consolidation consiste en l'apport d'une greffe d'os autologue au site de fracture. Le mécanisme d'action de l'autogreffe est lié à la présence de cellules ostéoblastiques et de cellules stromales de la moelle, capables de se différencier vers la lignée ostéogénique, qui participent à la consolidation de la fracture. La consolidation, à la suite de cet apport d'os autologue, est obtenue dans 80% des cas. Malheureusement, ce prélèvement expose le patient à des complications aiguës au site de prélèvement (hématome, infection, fracture de l'aile iliaque, hernie colique, douleurs persistantes, ...) et, en cas d'infection au site d'implantation, fait perdre au patient un matériel osseux précieux.

L'usage d'une aspiration de moelle osseuse pour la guérison des fractures a été envisagé avec des succès relatifs, limités par le nombre de cellules ostéoprogénitrices présentes dans la moelle (1-2). La possibilité de concentrer ces cellules par une simple centrifugation a remis cette approche à

l'avant-plan dans le traitement des pseudarthroses avec des résultats similaires à l'autogreffe (3-5). Les cellules ostéoprogénitrices concentrées sont soit injectées au foyer de pseudarthrose de manière percutanée, éventuellement en association avec des protéines ostéoinductrices (facteurs de croissance de morphogenèse osseuse) obtenues à partir d'os déminéralisé ou implantées au décours d'une chirurgie (Figures 2 et 3), combinées à un apport d'allogreffes décellularisées servant de support ostéoconducteur et à des protéines inductrices pour favoriser la multiplication et la différenciation ostéogénique (6-8). Si ces approches thérapeutiques permettent d'égaliser le traitement par une autogreffe, sans exposer le patient aux complications auxquelles celle-ci l'exposait, des recherches se poursuivent pour obtenir une consolidation osseuse dans un pourcentage encore plus élevé de cas ou dans des situations où la perte de continuité osseuse ne permet pas d'envisager la consolidation sans des reconstructions plus complexes. Une approche par greffe massive décellularisée et ensuite recellularisée par les cellules du receveur ou par une néo-ossification par une membrane périostée bio-ingéniérée sont actuellement en évaluation dans des modèles pré-cliniques (9-10).

**FIGURE 2.**



*Pseudarthrose infectée de la métaphyse tibiale proximale traitée en 2 temps avec entretoise en ciment puis mise en place de greffe massive, greffe morcelée, poudre d'os déminéralisée et concentré de moelle.*

**FIGURE 3.**



*Pseudarthrose du fémur distal traitée en 1 temps avec combinaison de greffes morcelées, poudre d'os déminéralisée et concentré de moelle.*

## RÉFÉRENCES

1. Healey JH, Zimmerman PA, McDonnell JM, Lane JM. Percutaneous bone marrow grafting of delayed union and nonunion in cancer patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;256:280-5.
2. Delloye C, Cnockaert N, Cornu O. Bone substitutes in 2003: an overview. *Acta Orthop Belg.* 2003;69(1):1-8.
3. Benshabat D, Factor S, Maman E, Khoury A, Krespi R, Ashkenazi I, Chechik O, Dolkart O. Addition of Bone Marrow Aspirate Concentrate Resulted in High Rate of Healing and Good Functional Outcomes in the Treatment of Clavicle Fracture Nonunion: A Retrospective Case Series. *J. Clin. Med.* 2021; 10, 4749. <https://doi.org/10.3390/jcm10204749>
4. Glenn R, Johns W, Walley K, Jackson JB, Gonzalez T. Topical Review: Bone Marrow Aspirate Concentrate and Its Clinical Use in Foot and Ankle Surgery. *Foot & Ankle International.* 2021;42:1205-1211. doi:10.1177/10711007211021017
5. Modest JM, Lemme NJ, Testa EJ, Evans AR, Reid DBC. Successful Fracture Healing for Femoral Neck Nonunion with Bone Marrow Aspirate Concentrate. *RI Med J.* 2022;105:13-16.
6. Cevolani L, Bianchi G, Costantino E, Staals E, Lucarelli E, Spazzoli B, et al. Minimally invasive treatment of long bone non-unions with bone marrow concentrate, demineralized bone matrix and platelet-rich fibrin in 38 patients. *J Tissue Eng Regen Med.* 2021;15:831-840. doi: 10.1002/term.3231.
7. Nie W, Wang Z, Cao J, Wang W, Guo Y, Zhang C, Jia W, Li X. Preliminary outcomes of the combination of demineralized bone matrix and platelet Rich plasma in the treatment of long bone non-unions. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22:951. doi: 10.1186/s12891-021-04840-2.
8. Gómez-Barrena E, Padilla-Eguiluz N, Rosset P, Gebhard F, Hernigou P, Baldini N, et al. Early efficacy evaluation of mesenchymal stromal cells (MSC) combined to biomaterials to treat long bone non-unions. *Injury.* 2020;51 Suppl 1:S63-S73. doi: 10.1016/j.injury.2020.02.070.
9. Heller U, Evrard R, Lengelé B, Schubert T, Kadlub N, Boisson J. Decellularized vascularized bone grafts as therapeutic solution for bone reconstruction: A mechanical evaluation. *PLoS One.* 2023;18(1):e0280193. doi: 10.1371/journal.pone.0280193. PMID: 36638107; PMCID: PMC9838862.
10. Manon J, Evrard R, Fievé L, Bouzin C, Magnin D, Xhema D, et al. A New Osteogenic Membrane to Enhance Bone Healing: at the Crossroads between the Periosteum, the Induced Membrane, and the Diamond Concept. *Bioengineering* 2023, 10, 143. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10020143>.

## Greffe osseuse autologue obtenue à partir de l'ingénierie tissulaire dans le traitement des pseudarthroses congénitales du tibia

Othmane Miri, Solange de Wouters, Pierre-Louis Docquier

### INTRODUCTION

La pseudarthrose congénitale du tibia (PCT) est une pathologie rare de l'enfant dont l'incidence est de 1/150 000 naissances (1), elle est associée à la neurofibromatose de type 1 dans plus de 50% des cas (2).

Dans la PCT, le périoste est pathologique formant un hamartome fibreux, qui inhibe la vascularisation de l'os. L'os se déforme puis se fracture et la fracture ne consolide jamais (pseudarthrose). Quand la fracture est survenue, le traitement est chirurgical et représente un vrai challenge. En effet, c'est l'une des pathologies les plus difficiles à guérir en orthopédie et l'amputation n'est pas exclue après de multiples reprises chirurgicales. L'objectif de la chirurgie est de retirer le tissu pathologique, corriger la déformation et induire une consolidation osseuse. Plusieurs techniques chirurgicales ont été proposées, cependant aucune n'a montré un taux de succès satisfaisant (2).

Actuellement, aux Cliniques universitaires Saint Luc, nous testons un nouveau traitement qui s'avère très prometteur et dont les premiers résultats sont excellents.

### TECHNIQUE CHIRURGICALE

Cette technique repose sur une chirurgie en deux temps. Dans un premier temps, nous réalisons le prélèvement de tissu adipeux (lipo-aspiration) par une mini-incision au niveau de l'abdomen ou de la cuisse. De ce prélèvement, les cellules souches adipeuses sont isolées, cultivées et différenciées en ostéoblastes puis un implant 3D est créé en associant les cellules à de l'hydroxyapatite (NVD-003).

Dans un deuxième temps, 3 mois après la première chirurgie, nous procédons à la résection du tissu pathologique (hamartome fibreux) au niveau du tibia et de la fibula et l'espace laissé libre est comblé par la greffe autologue NVD-003 et une ostéosynthèse est réalisée par broches ou clou.

Les cas opérés à ce jour ont tous eu une consolidation complète sans aucune complication liée à l'utilisation du NVD-003.

### EXEMPLE CLINIQUE (FIGURES 4 ET 5)

Jeune fille de 16 ans présentant une PCT qui avait déjà été opérée à de multiples reprises (incluant un enclouage flexible, une ostéosynthèse par plaque, un transport

osseux par fixateur externe, deux tentatives de greffe osseuse autologue. Les deux dernières opérations s'étaient compliquées d'une infection à Staphylocoque doré. Elle devait porter une attelle en permanence pour stabiliser sa jambe. Une ostéosynthèse par clou centromédullaire a été réalisée avec implantation de 23ml de greffe osseuse NVD. Une consolidation a été obtenue et la patiente peut marcher en appui complet.

FIGURE 4.



À gauche : aspect de la greffe NVD-003 reçue. La greffe a une consistance dure mais est encore modelable, ce qui permet de l'insérer dans la cavité créée après résection. À droite : image peropératoire montrant la cavité comblée par la greffe.

FIGURE 5.



À gauche : radiographie préopératoire de face et de profil montrant la pseudarthrose. A droite : résultat après un recul de 20 mois. La pseudarthrose est consolidée, la patiente ne présente plus de douleur et marche en appui complet.

### RÉFÉRENCES

1. Pannier S. Congenital pseudarthrosis of the tibia. Orthop Traumatol Surg Res. 2011 Nov;97(7):750-61
2. Paley D. Congenital pseudarthrosis of the tibia: biological and biomechanical considerations to achieve union and prevent refracture. J Child Orthop. 2019 Apr;13(2):120-33.



# Xarelto<sup>®</sup>

rivaroxaban



# INNOVATIONS 2022 EN DERMATOLOGIE

L'arrivée des inhibiteurs de Janus-Kinase (JAKi) dans l'arsenal thérapeutique en dermatologie permet une évolution considérable de la prise en charge de certaines pathologies inflammatoires comme la *dermatite atopique*, ou les maladies auto-immunes comme la *pelade* (alopecia areata) ou le *vitiligo*. Le profil d'action large des JAKi au niveau du blocage des cytokines, bénéfique en termes d'efficacité, implique toutefois une certaine prudence au niveau du profil de sécurité de ce groupe de molécules. Cet article se veut faire le point sur les dernières données de sécurité des JAKi. Il en ressort qu'il est fondamental de distinguer le risque en fonction des populations traitées et des pathologies ciblées par ces molécules. La prudence reste de mise chez les patients âgés, les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires incluant un tabagisme actif ou ancien conséquent, et les patients présentant des antécédents oncologiques

Axel De Greef, M.D., Marie Baeck, M.D., Ph.D.

**MOTS-CLÉS** ► Dermatite atopique, pelade, vitiligo, maladies inflammatoires, inhibiteurs de Janus kinase, sécurité

## 2022 innovations in dermatology domain

The emergence of Janus kinase inhibitors (JAKi) in the medical dermatology arsenal has enabled a considerable advancement in the management of several inflammatory skin diseases, such as atopic dermatitis or autoimmune diseases like alopecia areata or vitiligo. JAKi's broad action profile in terms of cytokine blockade, which has been associated with beneficial therapeutic effects, nonetheless requires a certain degree of precaution with respect to the safety profile of this drug class. This article sought to review the latest safety data on JAKi. As shown herein, it is essential to distinguish the risk in keeping with the populations treated and the pathologies targeted by these molecules. Yet, caution is still required in elderly patients, in those with cardiovascular risk factors including active or past smoking, as well as those with a previous cancer.

### KEY WORDS

Atopic dermatitis, alopecia areata, vitiligo, inflammatory diseases, Janus kinase inhibitors, safety

## SOMMAIRE

Les inhibiteurs JAK en dermatologie : innovation, mais quid en terme de sécurité ?

## AFFILIATIONS

Service de Dermatologie,  
Département de Médecine Interne,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Dr Axel De Greef, M.D.  
Service de Dermatologie  
Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain)  
Avenue Hippocrate 10,  
B-1200 Bruxelles  
Tel: +32 (0)2 764 80 83 / Fax: +32 (0)764 89 58  
axel.degreef@saintluc.uclouvain.be

Les inhibiteurs JAK en dermatologie : innovation, mais quid en terme de sécurité ?

**QU'EST-CE QUE LA VOIE JAK-STAT ET QUEL RÔLE POUR LES INHIBITEURS DE JAK (JAKI) ?**

La voie JAK-STAT est l'une des voies de transduction des signaux extracellulaires vers le noyau de la cellule, entraînant des modifications de la transcription des gènes, notamment des cytokines impliquées dans les réponses inflammatoires. En raison de sa capacité à cibler simultanément les fonctions effectrices des récepteurs de différentes cytokines, cela lui confère un effet très large au niveau du système immunitaire et une implication dans de nombreuses pathologies inflammatoires ou auto-immunes.

Les molécules JAK sont des tyrosine kinases dont il existe quatre isotypes (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2) qui permettent la transduction des signaux d'origine cytokinique via la voie JAK-STAT. La plupart des récepteurs de cytokines sont associés à une paire de molécules de la famille JAK.

Les inhibiteurs de JAK (JAKi) sont de petites molécules qui empêchent la phosphorylation des JAK, bloquant ainsi la cascade de phosphorylation intracellulaire qui s'ensuit et qui est nécessaire à la transcription des cytokines. Les JAKi semblent ainsi avoir un effet bénéfique dans un large éventail de maladies inflammatoires à médiation immunitaire. Chaque JAKi présente un profil de sélectivité différent pour JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2.

FIGURE 1. Les inhibiteurs de JAK sont de petites molécules qui se lient aux JAK, empêchant la liaison ATP et la signalisation intracellulaire qui lui est associée (1)

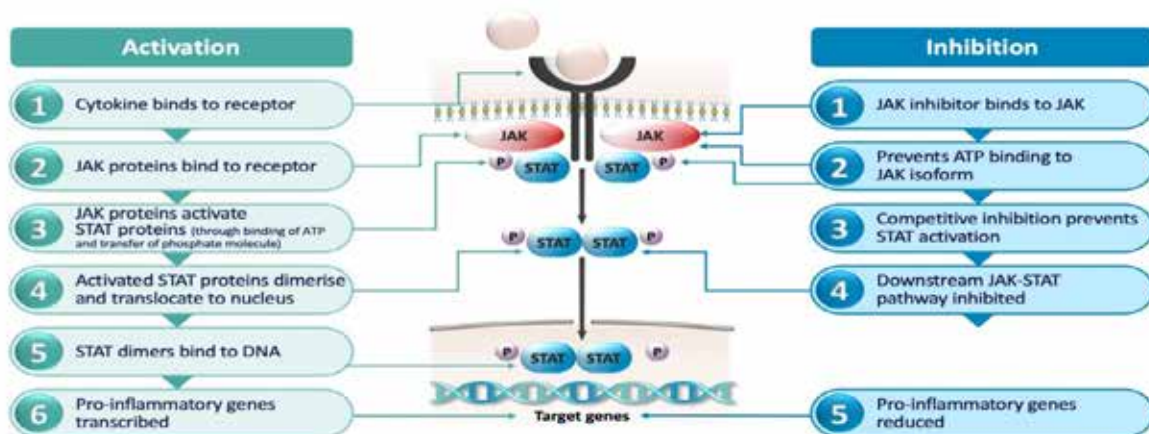
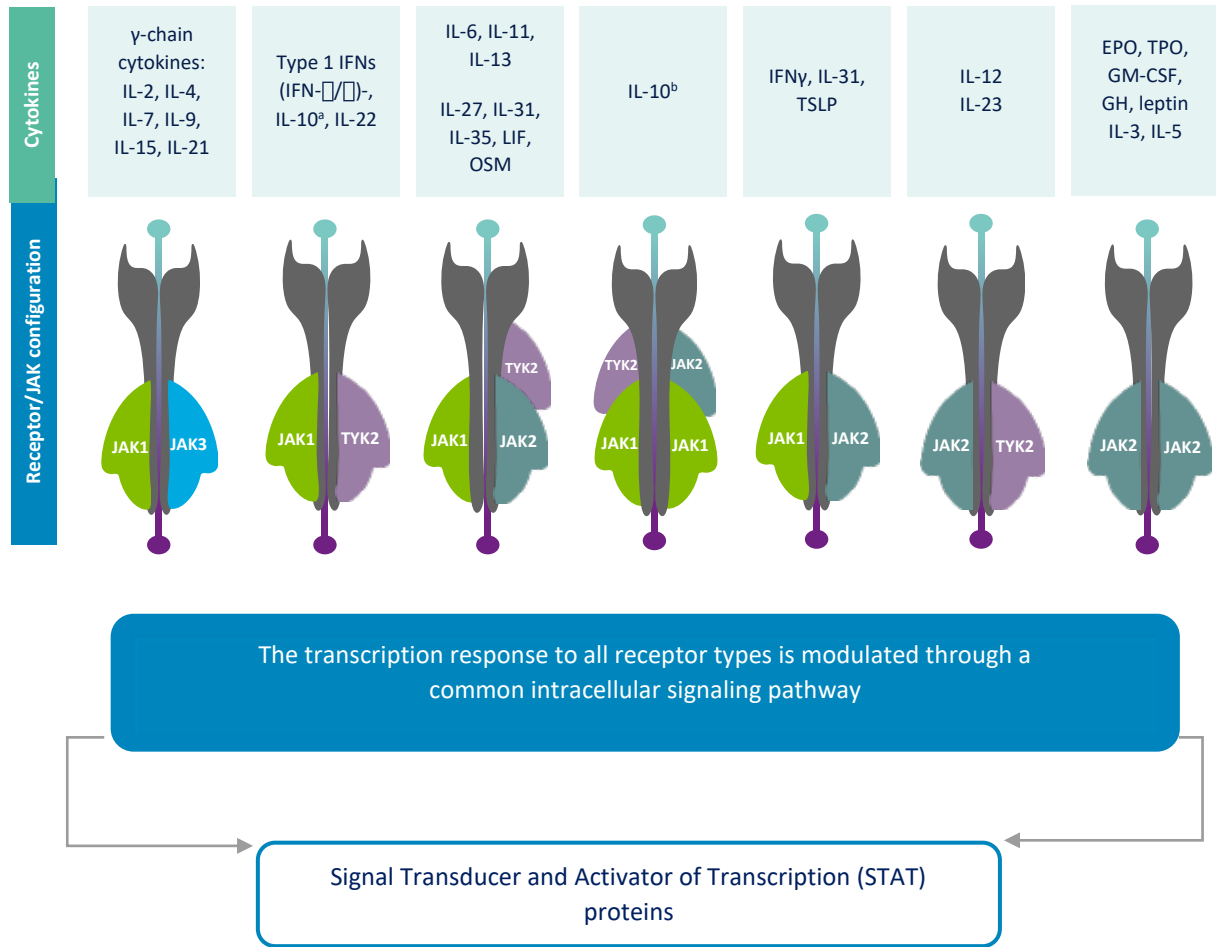


FIGURE 2. Signalisation des cytokines et des facteurs de croissance par la voie JAK-STAT (2)



Chaque récepteur de cytokine/facteur de croissance est associé à une paire de membres de la famille JAK, nécessaires à la signalisation en aval.

## QUELLE INNOVATION ? QUELLES INDICATIONS POUR LES JAKI ?

Les JAKi ont révolutionné la prise en charge d'un large éventail de pathologies, comme les syndromes myéloprolifératifs ou la maladie du greffon contre l'hôte, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies intestinales inflammatoires, mais aussi plusieurs dermatoses inflammatoires (3).

Tout particulièrement en dermatologie, l'arrivée des JAKi dans l'arsenal thérapeutique permet une évolution considérable de la prise en charge de certaines pathologies inflammatoires comme la *dermatite atopique* (DA) (4), de maladies auto-immunes comme la *pelade* (Alopecia areata ou AA) (5) ou le *vitiligo* (6), ou encore certaines pathologies granulomateuses (7). Les résultats des études cliniques et

les premières données d'efficacité en vie réelle avec ces molécules sont extrêmement encourageants, permettant notamment d'envisager enfin un contrôle à long terme de maladies comme la DA ou un véritable espoir thérapeutique dans les pathologies comme la pelade ou le vitiligo. Plusieurs JAKi (baricitinib, upadacitinib et abrocitinib) ont ainsi obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la DA. De même, le baricitinib est le premier JAKi à l'avoir obtenu dans l'AA. En Belgique, seul le baricitinib bénéficie actuellement d'un remboursement comme 3<sup>e</sup> ligne de traitement dans la DA.

FIGURE 3. Patient de 25 ans avec dermatite atopique sévère. Photo avant traitement (a) et après 16 semaines de baricitinib (b).



### MAIS QUEL PROFIL DE SÉCURITÉ ?

Le profil d'action assez large des JAKi au niveau du blocage des cytokines, bénéfique en terme d'efficacité, implique toutefois une certaine prudence au niveau du profil de sécurité de ce groupe de molécules. Etant donné un potentiel immunosuppresseur non négligeable, la prescription de ces molécules est associée à des recommandations en terme de bilan pré-thérapeutique et de suivi en cours de traitement. Un bilan infectieux, avec notamment exclusion d'une tuberculose active ou latente, doit être réalisé avant traitement. De même, un antécédent ou des facteurs de risque cardio-vasculaires ou oncologiques doivent être identifiés et évalués avant toute décision thérapeutique.

Les principaux points d'attention concernant la sécurité des JAKi dans les indications dermatologiques concernent :

- les infections : avec principalement le risque d'infection virale notamment herpétique et d'eczéma herpéticum (syndrome de Kaposi-Juliusberg). Ce risque ne semble toutefois, d'après les dernières méta-analyses concernant la sécurité des JAKi, que très peu différent par rapport à la population de patients sous placebo ;
- les accidents thromboemboliques ;
- les accidents cardio-vasculaires sévères (MACE) ;
- le risque de malignité (principalement lymphomes, cancer du poumon et cancer cutanés non mélanocytaires) pour lequel des études à plus long terme sont attendues.

### POURQUOI TANT D'INQUIÉTUDE ?

Le 4 février 2022, la FDA a publié une étude montrant un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de thromboses, de cancer et de décès chez les patients exposés au tofacitinib (un inhibiteur non sélectif de JAK1, JAK2 et JAK3) par rapport aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$  (8). Il est important de noter que cette étude concernait des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), âgés de  $\geq 50$  ans, traités simultanément par méthotrexate et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire préexistant. Cette étude a toutefois eu l'effet de mettre tous les JAKi dans le « même panier » et de créer un vent de panique. Depuis, de nombreuses « review » et (network) meta-analyses ont été publiées, évaluant sur le plus long terme et sur de plus grandes cohortes de patients l'incidence de ces effets secondaires en fonction des indications (9). Il en ressort notamment et avant tout, qu'il est fondamental de distinguer le risque en fonction des populations traitées et des pathologies ciblées par ces molécules. En effet, la population concernée par les pathologies dermatologiques est très différente de celles d'autres indications. À titre d'exemple, un patient de  $\geq 65$  ans atteint de PR n'est pas exposé au même risque qu'un patient plus jeune atteint de DA ou d'AA, pour autant qu'il ne cumule pas d'autres facteurs de risque. Il y a donc une différence du risque, intrinsèque à une population et pour une pathologie spécifique.

C'est la raison pour laquelle récemment le PRAC/EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee/European Medicines Agency*) a émis, en novembre 2022, de nouvelles recommandations/précautions dans la prescription des JAKi. Elle inclut notamment d'éviter la prescriptions des JAKi sauf si aucune autre alternative n'est disponible chez :

- les patients de 65 ans et plus ;
- les patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (comme les fumeurs de longue date actuels ou passés) ;
- les patients avec des facteurs de risque de malignité (par exemple, malignité actuelle ou antécédents de malignité).

Ces précautions lors de la prescription des JAKi et les RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) des molécules concernées mises à jour peuvent être retrouvées dans un Folia paru le 6 décembre 2022 sur le site du CBIP (10).

À noter également que ces études et recommandations n'ont pas considéré le possible « effet inverse ». À savoir, le potentiel rôle protecteur, notamment au niveau cardio-vasculaire, de cette classe de molécule (11,12). Ceci doit bien évidemment faire l'objet d'une évaluation approfondie.

Le suivi des patients traités par JAKi doit comporter un contrôle biologique régulier de l'hémogramme, de la fonction hépatique et des lipides sanguins, un réévaluation régulière des facteurs de risque cardio-vasculaires et un dépistage oncologique régulier.

## QUE DOIT-ON RETENIR ?

- Les JAKi représentent en réelle avancée dans la prise en charge de certaines maladies inflammatoires dermatologiques comme la dermatite atopique ou la pelade. Les données d'efficacité sont très encourageantes, permettant d'envisager de réels contrôles à long terme de ces maladies et un impact considérable sur les comorbidités et la qualité de vie de ces patients.
- Il convient toutefois de rester attentif au profil de sécurité de ce groupe de molécules :
  - Avant tout, il est important de distinguer/ identifier la population traitée et la pathologie pour laquelle est prescrit le JAKi : le risque intrinsèque est très différent d'une population et d'une pathologie à l'autre. Les populations et indications dermatologiques semblent exposer le patient à un risque beaucoup plus limité.
  - Les principaux points d'attention en terme de sécurité sont : les infections sévères, les accidents cardiovasculaires sévères et les malignités.
  - La prudence reste de mise chez les patients âgés, les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires incluant un tabagisme actif ou ancien conséquent, et les patients présentant des antécédents oncologiques.

## RÉFÉRENCES

1. Adapted from Garber K (2011) - Garber K. Pfizer's JAK inhibitor sails through phase 3 in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol.* 2011;29(6):467-468. Published 2011 Jun 7. doi:10.1038/nbt0611-467.
2. Adapted from Clark JD (2014) - Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023-5038. doi:10.1021/jm401490p.
3. McLornan, D.P., *et al.* Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet.* 2021; 398(10302): 803-816.
4. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):927-940. doi:10.1016/j.jaci.2021.08.009
5. Lensing M, Jabbari A. An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. *Front Immunol.* 2022; 13:955035. Published 2022 Aug 30. doi:10.3389/fimmu.2022.955035
6. Qi F, Liu F, Gao L. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: A Review. *Front Immunol.* 2021; 12:790125. Published 2021 Nov 18. doi:10.3389/fimmu.2021.790125
7. Rosenbach M. Janus kinase inhibitors offer promise for a new era of targeted treatment for granulomatous disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(3):e91-e92. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.1297
8. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, *et al.* Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-326. doi:10.1056/NEJMoa2109927
9. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554-1573.e12. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.001
10. Restrictions de prescription des anti-JAK dans les maladies inflammatoires chroniques en raison d'effets indésirables graves. 20-01-2023; Available from: <https://www.cbip.be/fr/restrictions-de-prescription-des-anti-jak-dans-les-maladies-inflammatoires-chroniques-en-raison-defets-indesirables-graves/>.
11. Kume K, Amano K, Yamada S, *et al.* Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):2079-2085. doi:10.1007/s00296-017-3844-9
12. Wang Z, Wang S, Wang Z, Yun T, Wang C, Wang H. Tofacitinib ameliorates atherosclerosis and reduces foam cell formation in apoE deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;490(2):194-201. doi:10.1016/j.bbrc.2017.06.020

	Emballage	Prix Public	ACTIF	VIPO	Rb
Olumiant <sup>®</sup> 2 mg	28 cpr.	€ 908,43	€ 12,10	€ 8,00	Bf
	84 cpr.	€ 2.399,20	€ 15,00	€ 9,90	Bf
Olumiant <sup>®</sup> 4 mg	28 cpr.	€ 908,43	€ 12,10	€ 8,00	Bf
	84 cpr.	€ 2.399,20	€ 15,00	€ 9,90	Bf

# Step into POSSIBILITY



**LE PREMIER  
JAK-1  
POUR LA DA**

**Olumiant<sup>®</sup> est remboursé en Belgique pour le patient adulte atteint de dermatite atopique sévère, après un inhibiteur de l'IL-13 et/ou de l'IL-4\*.**

\* En cas d'échec (avec une utilisation minimale de 24 semaines dans la période de 12 mois précédant l'utilisation d'Olumiant<sup>®</sup>), de contre-indication ou d'intolérance du dupilumab ou d'un autre anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-13, l'IL-4

**INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Olumiant 2 mg comprimés pelliculés Olumiant 4 mg comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Olumiant 2 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de baricitinib. Olumiant 4 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de baricitinib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé) Olumiant 2 mg comprimés pelliculés Comprimé oblong de 9 x 7,5 mm, de couleur rose pâle, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 4 » gravé sur l'autre face. Olumiant 4 mg comprimés pelliculés Comprimé rond de 8,5 mm, de couleur rose moyen, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 4 » gravé sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** Polyarthrite rhumatoïde Le baricitinib est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Le baricitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données sur les différentes associations). **4.2. Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles ce médicament est indiqué. **4.3. Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4. Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le baricitinib sont l'augmentation du LDL-cholestérol (26,0 %), les infections des voies respiratoires supérieures (16,9 %), les céphalées (5,2 %), l'herpès simplex (3,2 %) et les infections des voies urinaires (2,9 %). Des cas de pneumonies graves et de zones graves sont survenus de façon peu fréquente chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Liste tabulée des effets indésirables Fréquence estimée : 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). Les fréquences présentées dans le Tableau 2 reposent sur l'intégration des données issues des études cliniques et/ou de l'expérience post-commercialisation pour les indications polyarthrite rhumatoïde, dermatite atopique et pelade (Alopecia areata), sauf mention contraire. Lorsque des différences notables de fréquence ont été observées entre les indications, elles sont présentées dans les notes sous le tableau. **Tableau 2. Effets indésirables** Infections et infestations Très fréquent Infections des voies respiratoires supérieures Fréquent Zona<sup>§</sup> Herpes simplex Gastroentérite Infections des voies urinaires Pneumonie<sup>¶</sup> Folliculites<sup>¶</sup> Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquent Thrombocytose > 600 x 10<sup>9</sup> cellules/L<sup>¶</sup> Peu fréquent Neutropénie < 1 x 10<sup>9</sup> cellules/L<sup>¶</sup> Affections du système immunitaire Peu fréquent Gonflement du visage, Urticaire Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent Hypercholestérolémie<sup>¶</sup> Peu fréquent Hypertiglycéridémie<sup>¶</sup> Affections du système nerveux Affections vasculaires Peu fréquent Thrombose veineuse profonde<sup>¶</sup> Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent Embolie pulmonaire Affections gastro-intestinales Fréquent Nausées<sup>¶</sup> Douleurs abdominales<sup>¶</sup> Peu fréquent Diverticulite Affections hépatobiliaires Fréquent Élévation de l'ALAT ≥ 3 x LSN<sup>¶</sup> Peu fréquent Élévation de l'ASAT ≥ 3 x LSN<sup>¶</sup> Fréquent Céphalées Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent Eruption cutanée Acné<sup>¶</sup> Investigations Peu fréquent Élévation de la créatine phosphokinase > 5 x LSN<sup>¶</sup> \* Inclut les variations biologiques détectées pendant la surveillance réalisée en routine (voir texte ci-dessous). <sup>¶</sup> La fréquence des zona et thrombose veineuse profonde est basée sur les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde. <sup>§</sup> Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, l'acné et l'élévation de la créatine phosphokinase > 5 x LSN ont été peu fréquentes. <sup>¶</sup> Dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique, les nausées et l'élévation de l'ALAT ≥ 3 x LSN ont été peu fréquentes. Dans les études cliniques portant sur la pelade, l'élévation de l'ASAT ≥ 3 x LSN a été fréquente. <sup>¶</sup> La fréquence de l'embolie pulmonaire est basée sur les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique. <sup>¶</sup> Les folliculites ont été observées dans les études cliniques portant sur la pelade. Elles étaient généralement localisées dans la zone du cuir chevelu associée à la repousse des cheveux. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Affections gastro-intestinales Pendant 52 semaines, chez les patients naïfs de tout traitement des études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la fréquence des nausées a été plus élevée avec l'association du méthotrexate avec le baricitinib (9,3 %) qu'avec le méthotrexate seul (6,2 %) ou le baricitinib seul (4,4 %). Dans les données intégrant les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade, les nausées ont été plus fréquentes pendant les 2 premières semaines de traitement. Les cas de douleurs abdominales ont été généralement d'intensité légère et étaient transitoires. Ils n'ont pas été associés à des troubles gastro-intestinaux infectieux ou inflammatoires et n'ont pas entraîné d'interruption du traitement. **Infections** Dans les données intégrant les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade, la plupart des infections étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études incluant les deux doses, des infections ont été rapportées chez 31,0 %, 25,7 % et 26,7 % des patients dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, l'association avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des infections par rapport au traitement par baricitinib en monothérapie. Le zona a été fréquent dans la polyarthrite rhumatoïde, très rare dans la dermatite atopique et peu fréquent dans la pelade. Dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique, le nombre d'infections cutanées nécessitant un traitement antibiotique était inférieur avec le baricitinib comparativement au placebo. L'incidence d'infections graves avec le baricitinib a été similaire à celle du placebo. L'incidence des infections graves est restée stable durant l'exposition à long terme. Le taux d'incidence global d'infections graves dans le programme d'études cliniques du baricitinib a été de 3,2 pour 100 patients-années dans la polyarthrite rhumatoïde, de 2,1 pour 100 patients-années dans la dermatite atopique et de 0,8 pour 100 patients-années dans la pelade. Des cas de pneumonies graves et de zones graves sont survenus de façon peu fréquente chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Élévations des transaminases hépatiques Des augmentations dose-dépendantes de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT sanguines ont été rapportées dans les études étendues à 16 semaines. Les élévations d'ALAT/ASAT des patients sont restées stables dans le temps. La plupart des cas d'élévations des transaminases hépatiques ≥ 3 x LSN étaient asymptomatiques et transitoires. Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association du baricitinib avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, comme le méthotrexate, a entraîné une fréquence accrue de ces élévations. **Élévations des lipides** Dans les données intégrant les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade, le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, le LDL-cholestérol et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol). Aucun changement du rapport LDL/HDL n'a été observé. Les élévations ont été observées à 12 semaines et sont restées stables par la suite avec une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme dans la polyarthrite rhumatoïde. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol moyens ont augmenté jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine chez les patients atteints de dermatite atopique et de pelade. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations doses-dépendantes des triglycérides. Il n'y a pas eu d'augmentation des triglycérides dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique et la pelade. Les élévations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines pour revenir aux taux avant mise sous traitement. **Créatine phosphokinase (CPK)** Le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations doses-dépendantes des CPK. La CPK moyenne a augmenté à la semaine 4 et est restée à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion. Dans toutes les indications, la plupart des augmentations de CPK > 5 x LSN ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques, aucun cas de rhabdomyolyse n'a été confirmé. **Neutropénie** Le nombre moyen de polynucléaires neutrophiles a diminué à 4 semaines puis est resté stable dans le temps à une valeur plus basse qu'à l'inclusion. Aucune corrélation claire n'a été établie entre la neutropénie et la survenue d'infections graves. En revanche, dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en cas de découverte d'un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles < 1 x 10<sup>9</sup> cellules/L. **Thrombocytose** Des augmentations doses-dépendantes du nombre moyen de plaquettes ont été observées et sont restées stables dans le temps à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/santefor/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Olumiant 2 mg comprimés pelliculés EU/1/16/1170/001 EU/1/16/1170/002 EU/1/16/1170/003 EU/1/16/1170/004 EU/1/16/1170/005 EU/1/16/1170/006 EU/1/16/1170/007 EU/1/16/1170/008 Olumiant 4 mg comprimés pelliculés EU/1/16/1170/009 EU/1/16/1170/010 EU/1/16/1170/011 EU/1/16/1170/012 EU/1/16/1170/013 EU/1/16/1170/014 EU/1/16/1170/015 EU/1/16/1170/016. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 13 février 2017 Date du dernier renouvellement : 12 novembre 2021. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 20 juin 2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale restreinte. Ce matériel est réservé aux personnes habilitées légalement à prescrire ou délivrer des médicaments. R.P. : Eli Lilly Benelux - rue du Marquis 1/4B - 1000 Bruxelles - PP-BA-BE-0424 - FÉVRIER 2023

# INNOVATIONS 2022 EN HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

L'année 2022 a été riche en enseignements et en recommandations en hépatologie. En effet, des études animales et humaines ont montré que la stéatose hépatique était étroitement liée à l'insulinorésistance, justifiant non-seulement de rechercher un diabète chez un patient présentant une stéatose hépatique mais également d'évaluer la sévérité de l'éventuelle atteinte hépatique des patients diabétiques. Par ailleurs, de nouvelles recommandations (Baveno VII) ont été publiées en 2022 et proposent des valeurs seuils d'élastométrie hépatique pour le dépistage de l'hypertension portale cliniquement significative en cas d'hépatopathie chronique avancée compensée et son traitement par  $\beta$ bloquant non cardio-sélectif afin de prévenir le premier épisode de décompensation cirrhotique. Enfin, l'*American Association for the Study of Liver Diseases* a publié en janvier 2022 un guide sur la prise en charge palliative des patients atteints de cirrhose décompensée chez qui une transplantation hépatique n'est pas indiquée. Dans le domaine des maladies inflammatoires du tube digestif, deux nouveaux médicaments sont venus renforcer le traitement de la rectocolite en Belgique en 2022 : le filgotinib et l'ozanimod. De plus, la première étude randomisée contrôlée de comBIOthérapie a été réalisée : l'étude « VEGA ». Cette étude est la première randomisée qui s'intéresse à l'association de biologiques dans le domaine des maladies inflammatoires digestives. *A contrario*, l'étude « SPARE » s'est intéressée à une stratégie de décroissance des traitements plus particulièrement chez les patients atteints de maladie de Crohn. Enfin, un groupe d'experts belges s'est réuni à de nombreuses reprises au cours des années 2021 et 2022 afin d'établir les recommandations belges de prise en charge du syndrome de l'intestin irritable. Le produit de ce travail exhaustif a été publié en avril 2022.

*Géraldine Dahlqvist<sup>1</sup>, Bénédicte Delire<sup>1</sup>, Olivier Dewit<sup>1</sup>, Nicolas Lanthier<sup>1,2</sup>, Hubert Piessevaux<sup>1</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► MAFLD, insulinorésistance, cirrhose, hypertension portale, soins palliatifs, filgotinib, ozanimod, maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique, syndrome de l'intestin irritable.

## Innovations 2022 in hepato-gastroenterology

The year 2022 was rich in lessons and saw the issuance of many recommendations in hepatology. Indeed, animal and human studies have shown that hepatic steatosis is closely linked to insulin resistance, justifying not only to search for diabetes in patients suffering from hepatic steatosis but also to evaluate the severity of the possible hepatic impairment in diabetic patients. In addition, new recommendations (Baveno VII) were published in 2022 and propose threshold values for hepatic elastometry for the screening of clinically significant portal hypertension in compensated advanced chronic liver disease and its treatment with non-cardioselective beta blockers to prevent the first episode of cirrhotic decompensation. In January 2022, the American Association for the Study of Liver Diseases also published guidelines for the palliative management of patients with decompensated cirrhosis in whom liver transplantation is not indicated. In the area of inflammatory bowel diseases, two new drugs have been added to the therapeutic arsenal for ulcerative colitis in Belgium in 2022: filgotinib and ozanimod. In addition, the first randomized controlled study of comBIOtherapy was carried out: the "VEGA" study. This is the first randomized study to focus on the combination of biologicals in the field of digestive inflammatory diseases. On the other hand, the "SPARE" study investigated a treatment tapering strategy, particularly in patients with Crohn's disease. Finally, a group of Belgian experts met several times during the years 2021 and 2022 to establish Belgian recommendations for the management of irritable bowel syndrome. The product of this comprehensive work was published in April 2022.

### KEY WORDS

MAFLD, insulin resistance, cirrhosis, portal hypertension, palliative care, filgotinib, ozanimod, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome.

## SOMMAIRE

**Une protéine hépatique induit de l'insulinorésistance à distance du foie : de la physiopathologie au dépistage des patients**

*Nicolas Lanthier*

**De nouveaux critères simples non-invasifs pour le diagnostic de l'hypertension portale et son traitement chez le patient cirrhotique**

*Bénédicte Delire*

**Les soins palliatifs chez le patient cirrhotique : une option trop souvent oubliée...**

*Géraldine Dahlqvist*

**Nouveaux traitements et stratégies dans les MICI en 2022**

*Olivier Dewit*

**Consensus belge dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable: stratégies thérapeutiques**

*Hubert Piessevaux*

## AFFILIATIONS

1. Service d'Hépatogastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles, Belgique
2. Laboratory of Gastroenterology and Hepatology, Institut de recherche expérimentale et clinique, UCLouvain, Brussels, Belgique

## CORRESPONDANCE

Pr. Bénédicte Delire

Service d'Hépatogastroentérologie

Cliniques universitaires Saint Luc

B-1200 Bruxelles

Belgique

benedicte.delire@saintluc.uclouvain.be

**Une protéine hépatique induit de l'insulinorésistance à distance du foie : de la physiopathologie au dépistage des patients**

Nicolas Lanthier

La stéatose hépatique associée à une dysfonction métabolique (MAFLD) occupe aujourd'hui une place importante dans le spectre des maladies chroniques du foie puisqu'elle est désormais le premier motif de consultation en hépatologie et constitue avec la maladie du foie liée à la consommation d'alcool (ALD) l'une des deux principales causes de transplantation hépatique. Parallèlement, on observe une augmentation de la prévalence de la résistance à l'insuline qui peut conduire au diabète de type 2.

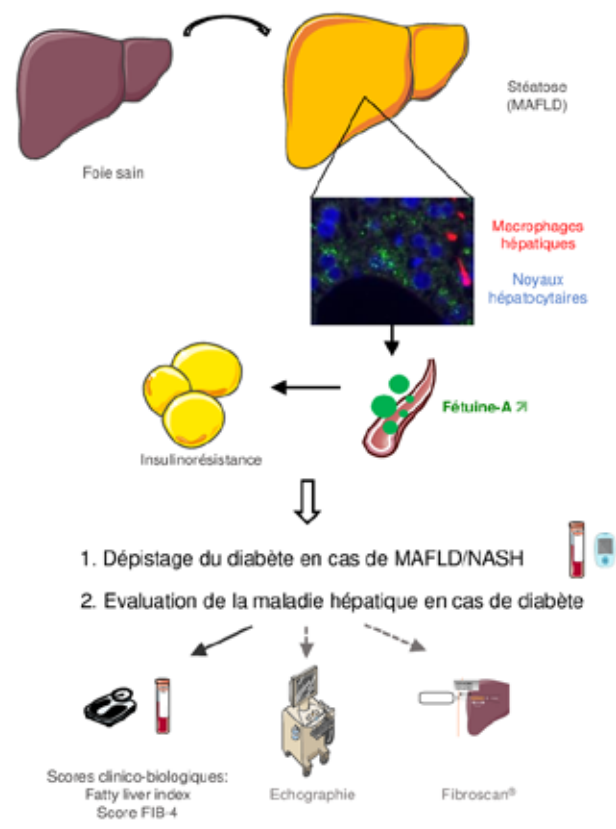
Ces deux entités (MAFLD et insulinorésistance) sont, en fait, étroitement liées. Une alimentation hypercalorique de quelques jours chez les animaux et chez les êtres humains induit de fait une stéatose hépatique rapide ainsi qu'une augmentation des transaminases et une insulinorésistance hépatique (production non-contrôlée de glucose par le foie) sans aucun changement de la composition corporelle ou de la résistance à l'insuline périphérique. Ce phénomène est simultané à l'activation du système immunitaire inné au niveau du foie (macrophages du foie). L'expansion des macrophages hépatiques est également la première différence observée dans les biopsies hépatiques des patients atteints de stéatose par rapport aux patients témoins.

Grâce à l'étude d'animaux soumis à différents régimes alimentaires, une recherche menée au laboratoire de gastro-entérologie a mis en évidence l'augmentation de la production d'une protéine appelée fétuine-A dès les premiers stades de stéatose hépatique, associée de manière causale à l'activation des macrophages hépatiques et au développement de l'insulinorésistance.<sup>1</sup> Les expériences ont montré que cette protéine est localisée au niveau des hépatocytes sous forme de petites vésicules à proximité de la veine centrolobulaire (Figure) et qu'elle circule ensuite dans le sang (1, 2). Elle peut donc atteindre le tissu adipeux et exercer une action délétère (réduction de l'insulinosensibilité).

Ce même mécanisme a été confirmé dans une cohorte de 49 patients atteints de stéatose ou de stéatohépatite (NASH) à des degrés divers et bénéficiant pour certains de prélèvements de foie, de sang, de tissu adipeux et de muscle dans le cadre d'une chirurgie bariatrique.<sup>2</sup> Les résultats de cette recherche mettent en lumière les interactions entre le foie et le diabète de type 2. Il est donc justifié non-seulement de rechercher un diabète chez un

patient présentant une stéatose hépatique mais également d'évaluer la sévérité de l'éventuelle atteinte hépatique des patients diabétiques (fibrose, cirrhose, lésion ?) (Figure). Ceci peut être réalisé de manière simple par le calcul des scores fatty liver index et FIB-4, éventuellement complété par l'échographie et l'élastométrie transitoire (Fibroscan®) (3). Des données prospectives de dépistage hépatique dans une large cohorte de patients diabétiques sont parues en 2022 mettant en évidence des taux de fibrose avancée et de cirrhose de respectivement 14% et 6% chez les patients diabétiques de type 2 aux Etats-Unis (4). Il existe toutefois quelques réserves quant à l'analyse des données (5). Les résultats d'une étude prospective dans ce domaine menée aux Cliniques Saint-Luc seront disponibles en 2023.

FIGURE.





## RÉFÉRENCES

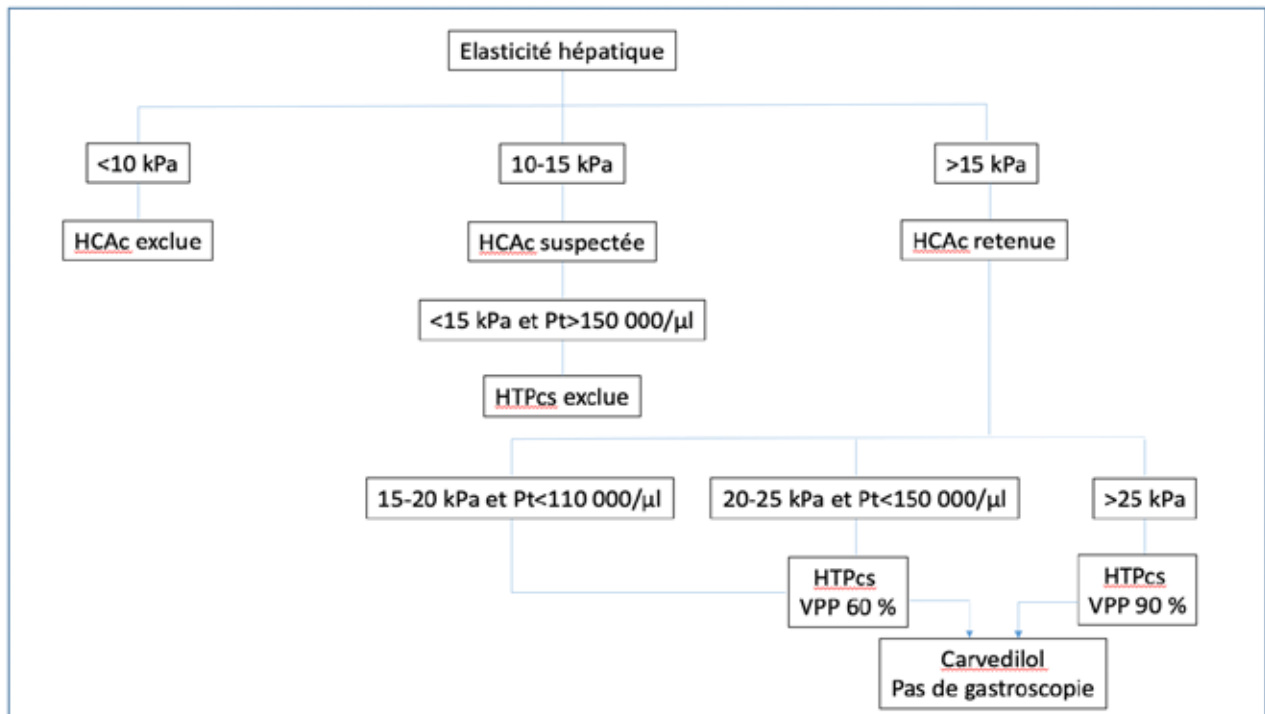
1. Lanthier N, Lebrun V, Molendi-Coste O, van Rooijen N, Leclercq IA. Liver Fetuin-A at Initiation of Insulin Resistance. *Metabolites*. 2022;12(11):1023.
2. Etienne Q, Lebrun V, Komuta M, et al. Fetuin-A in Activated Liver Macrophages Is a Key Feature of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Metabolites*. 2022;12(7):625.
3. Binet Q, Loumaye A, Preumont V, Thissen JP, Hermans MP, Lanthier N. Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus patients: what do we know so far? *Acta Gastroenterol Belg*. 2022;85(2):346–57.
4. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2022.
5. Binet Q, Hermans MP, Lanthier N. Screening for NAFLD and its severity in type 2 diabetic patients: value of magnetic resonance imaging and outstanding issues. *J Hepatol*. 2022.

## De nouveaux critères simples non-invasifs pour le diagnostic de l'hypertension portale et son traitement chez le patient cirrhotique

Bénédicte Delire

Le développement d'une hypertension portale représente un tournant important dans l'histoire d'un patient cirrhotique. Elle est en effet associée à différentes complications au pronostic sombre à court et moyen terme comme l'ascite, l'hémorragie digestive haute sur rupture de varices oesogastriques ou encore l'encéphalopathie hépatique. Son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique sont donc fondamentaux mais néanmoins complexes. C'est la raison pour laquelle des réunions de consensus rassemblant les experts en la matière sont organisées régulièrement depuis plus de 30 ans débouchant sur la publication de recommandations dites de Baveno, en référence à la ville italienne où la réunion s'est tenue en 1990. Le dernier workshop s'est tenu virtuellement en octobre 2021 et a permis l'élaboration des recommandations Baveno VII, publiées en 2022 (1). De nombreux éléments sont discutés dans ces nouvelles guidelines dont certains vont significativement impacter notre pratique quotidienne comme la confirmation du concept d'hépatopathie chronique avancée compensée, le diagnostic non invasif de l'hypertension portale cliniquement significative (HTPCs), son traitement et la prévention du premier épisode de décompensation cirrhotique.

Chez un patient asymptomatique, la distinction entre une fibrose hépatique sévère et une cirrhose bien compensée n'est pas toujours aisée. C'est la raison pour laquelle, afin de clarifier les choses et surtout insister sur le continuum qui lie ses deux entités, les recommandations de Baveno VII ont insisté sur le concept d'hépatopathie chronique avancée compensée (HCAC). Le diagnostic d'HCAC repose sur l'élastographie à jeun. Cette élastographie peut aisément être réalisée à l'aide du Fibroscan® disponible aux Cliniques Saint-Luc et dont nous avons déjà mentionné l'utilité dans le dépistage de la fibrose chez les patients métaboliques ou ayant une consommation à risque de boissons alcoolisées (2). Si l'élasticité hépatique est inférieure à 10 kPa, le diagnostic de HCAC est exclu. Entre 10 et 15 kPa, le diagnostic de HCAC est suspecté. Si l'élasticité hépatique est > 15 kPa, ce diagnostic est retenu (Figure). Le patient peut donc être adressé en consultation spécialisée dès que l'élasticité est > 10 kPa. En effet, les patients dont l'élasticité hépatique est < 10 kPa ont un risque de décompensation et de décès d'origine hépatique à 3 ans très faible soit ≤ 1%.



Seuils d'élasticité hépatique pour le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée compensée (HCAc) et d'hypertension portale cliniquement significative (HTPcs). Pt : plaquettes ; VPP : valeur prédictive positive.

Les patients souffrant d'une HCAc sont par définition à haut risque de développer une HTPcs (gradient de pression veineuse hépatique  $\geq 10$  mmHg) et donc à risque de complications ou décès d'origine hépatique. Le consensus de Baveno VII insiste donc sur l'importance de dépister l'HTPcs chez ces patients afin de prévenir le premier épisode de décompensation par l'instauration d'un traitement par  $\beta$ bloquant non cardio-sélectif (carvedilol) en l'absence de contre-indication. Cette recommandation est appuyée par une méta-analyse publiée en 2022 qui a montré que le traitement par carvedilol en cas de cirrhose compensée associée à une HTPcs permet de diminuer non seulement le risque de décompensation mais également le risque de décès (3). Tout l'enjeu réside dans l'identification de l'HTPcs de manière non invasive puisque le recours à une mesure invasive par le cathétérisme sus-hépatique n'est évidemment pas possible chez tous les patients. Comme pour le diagnostic d'HCAc, les recommandations de Baveno VII proposent des valeurs d'élastométrie pour stratifier le risque de la présence d'une HTPcs. Celle-ci peut être raisonnablement exclue lorsque l'élasticité hépatique est  $< 15$  kPa et que les plaquettes

sont supérieures à  $150\,000/\mu\text{l}$  tandis que le risque d'HTPcs est de plus de 90% lorsque l'élasticité hépatique  $> 25$  kPa. Elle est présente dans 60 % des cas lorsque l'élasticité hépatique est entre 15 et 20 kPa avec un taux de plaquettes  $< 110\,000/\mu\text{L}$  ou que l'élasticité est entre 20 et 25 kPa avec un taux de plaquettes  $< 150\,000/\mu\text{L}$ . Sur base de ces seuils, valables pour les hépatopathies toxiques, virales B et C, et les maladies hépatiques stéatosiques d'origine dysmétabolique non obèse, un traitement par carvedilol peut être prescrit chez les patients chez qui une HTPcs est suspectée sans devoir recourir à la réalisation d'une gastroscopie. Les seuils d'élastométrie pour le diagnostic d'HCAc et de l'HTPcs sont repris dans la figure.

En conclusion, ces nouvelles recommandations renforcent l'intérêt de l'élastométrie (Fibroscan®) et facilitent la prise en charge des patients présentant une hépatopathie chronique. Elles encouragent également l'usage du carvedilol dès qu'une HTPcs est suspectée sur base de l'élasticité hépatique et du taux de plaquettes afin de prévenir le premier épisode de décompensation chez les patients avec une HCAc.

## RÉFÉRENCES

1. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974.
2. Lanthier N, Delire B, Dahlqvist G, *et al.* Innovations 2021 en hépato-gastroentérologie, Louvain. *Med.* 2022 ; 141 (02) : 78-84.
3. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, *et al*; Carvedilol-IPD-MA-group and the Baveno Cooperation: an EASL Consortium. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol.* 2022 Oct;77(4):1014-1025.

## Les soins palliatifs chez le patient cirrhotique : une option trop souvent oubliée...

Géraldine Dahlqvist

La cirrhose figure parmi les dix premières causes de décès dans le monde, avec plus de 160 millions de patients souffrant de cirrhose et près d'un million de décès par an. Malheureusement, les soins palliatifs ne sont soit jamais évoqués, soit proposés (trop) tardivement (1).

En effet, la cirrhose a souvent une connotation sociétale négative pour les patients et leur entourage étant, dans les pays occidentaux, principalement liée à l'abus chronique d'alcool (ALD) et à la maladie stéatosique liée à une dysfonction métabolique (MAFLD), compliquant parfois leur accès aux soins.

De plus, le pronostic d'une cirrhose décompensée est sombre, ce qui est souvent méconnu par les professionnels de santé. En effet, l'apparition d'ascite chez un patient doit être considérée comme un événement majeur qui affecte le pronostic du patient, avec une taux de mortalité à un et deux ans de 40 et 50% respectivement. Un épisode de rupture de varices œsophagiennes peut entraîner un risque de décès de 45% par épisode. La péritonite bactérienne spontanée, quant à elle, a une mortalité de 20 à 30% par épisode.

Dans ce contexte, il est aisé de comprendre que la cirrhose est une maladie grave au pronostic réservé qui nécessite une prise en charge adéquate. Plus que jamais, nous devons nous rappeler de la citation d'Ambroise Paré: « Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours ». Malheureusement, dans le contexte de la cirrhose, les hépatologues et les équipes de transplantation hépatique (TH) luttent souvent de manière agressive contre ces complications, oubliant la possibilité d'une prise en charge palliative pour améliorer la qualité de vie. En dehors de la TH, il n'existe pas de traitement curatif de la cirrhose décompensée et de l'hépatocarcinome. Si l'indication de TH ne peut être posée, il est indispensable de définir une

stratégie de soins, en accord avec le patient et sa famille, pour soulager le patient de symptômes parfois invalidants. La cirrhose décompensée, avec contre-indication à la TH, est d'ailleurs inscrite au moniteur belge comme une pathologie permettant l'accès aux forfaits palliatifs.

L'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) a publié en janvier 2022 un guide sur la prise en charge palliative des patients atteints de cirrhose décompensée, considérant que ce groupe de patients porte une charge physique, psychosociale et financière considérable (2,3).

L'article de guidance de l'AASLD permet de revisiter la question des soins palliatifs en proposant un ensemble de solutions et de perspectives de soins visant à améliorer la qualité de vie et indirectement réduire le recours à des hospitalisations parfois inutiles. La prise en charge des symptômes fréquemment ressentis par ces patients tels que la douleur, la fatigue, les troubles de l'érection, le prurit, la dyspnée, les crampes musculaires, la nausée et les vomissements est abordée. L'utilisation de traitements non pharmacologiques doit être privilégiée comme première approche. Les différentes options pharmacologiques sont également décrites avec leurs effets secondaires potentiels et les précautions d'usage. Par exemple, dans la prise en charge de la douleur, le paracétamol reste le traitement de première intention avec une dose maximale quotidienne de 2g en 2 à 4 prises. Les AINS sont à éviter en raison du risque de décompensation hépatique et rénale additionnelle.

En conclusion, toute cirrhose décompensée ne pouvant bénéficier de TH doit faire l'objet d'une prise en charge palliative, afin d'améliorer la qualité de vie et de réduire le recours à des ressources parfois coûteuses et futiles. L'article de l'AASLD fournit un guide pratique et standardisé des recommandations sur ce sujet.

## RÉFÉRENCES

1. Orman ES, Yousef A, Xu C, Shamseddeen H, Johnson AW, Nephew L, *et al.* Palliative Care, Patient-Reported Measures, and Outcomes in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *J. Pain Symptom Manage.* 2022; 63(6):953-961.
2. Ozdogan OC. Palliative care in cirrhotic patients: Brief summary of recent AASLD guidance. *Hepatology forum.* 2022; 3(3):100-102.
3. Rogal SS, Hansen L, Patel A, Ufere NN, Verma M, Woodrell CD, *et al.* AASLD Practice Guidance: Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2022; 76(3):819-853.

## Nouveaux traitements et stratégies dans les MICI en 2022

Olivier Dewit

Chaque année nous bénéficions de davantage d'avancées thérapeutiques dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques intestinales, et l'année 2022 y contribue également. Deux nouveaux médicaments sont venus renforcer le traitement de la Rectocolite (RC) en Belgique en 2022 : le filgotinib (depuis le 1/7) et l'ozanimod (depuis le 1/12).

Le filgotinib (Jyseleca®) fait partie de la famille des inhibiteurs de la janus kinase dont le premier traitement approuvé en RC en 2019 est le tofacitinib (Xeljanz®) (1). Le filgotinib se différencie de ce dernier par sa sélectivité sur la sous-unité JAK1. Le but est d'obtenir davantage d'efficacité pour moins d'effets secondaires. Ces molécules sont faciles d'utilisation avec une prise orale par jour de 200 mg, la même dose en induction et en entretien. Un de leur grand avantage est leur rapidité d'action permettant de diminuer la durée d'exposition aux corticoïdes et d'amener assez rapidement le patient en rémission. Ils sont remboursés en deuxième ligne, c'est-à-dire après l'échec d'une première ligne de traitement biologique (Anti-TNF, Anti-intégrines). Cette efficacité est à contrebalancer avec des messages de précautions d'utilisation émis par l'Agence Européenne du Médicaments (EMA) concernant des effets secondaires potentiels observés avec le tofacitinib chez un autre groupe de patients (polyarthrite rhumatoïde, plus de 65 ans, tabagique, facteur de risque cardiovasculaire). Dans ce groupe particulier davantage de thrombophlébite, d'embolies pulmonaires, d'incidents vasculaires et de néoplasies de poumon ont été observés comparativement avec des patients sous Anti-TNF (2). En attendant davantage de données, il est recommandé de n'utiliser les Anti-JAK chez ce type de patients à risque que si aucune autre alternative thérapeutique, mis à part la colectomie, n'est possible. Un troisième traitement, anti-Jak1 sélectif également, l'upadacitinib (Rinvoq®) devrait arriver en 2023. Ces anti-Jak1 sélectifs sont également

attendus avec impatience pour traiter nos patients souffrant de maladie de Crohn.

L'ozanimod (Zeposia®), quant à lui, est un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P) déjà approuvé pour le traitement de la sclérose en plaques. Il est remboursé depuis décembre 2022 dans la RC modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique (3). Il s'agit également d'une petite molécule à prise per os. Il est « classé » dans la catégorie des immunosuppresseurs sélectifs. De façon très schématique, il agit en bloquant les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques en les empêchant de migrer vers la muqueuse digestive. Les anti-Jak et l'ozanimod ne sont pas autorisés pendant la grossesse ou l'allaitement. Les possibilités thérapeutiques se multiplient et un des enjeux des prochaines années est de positionner les différents traitements les uns par rapport aux autres dans des sous-groupes bien définis de RC.

Parmi les stratégies thérapeutiques innovantes en 2022, on note la première étude randomisée contrôlée de combIOthérapie : l'étude « VEGA » (4). Celle-ci a consisté à évaluer l'efficacité et la sécurité de traiter des patients souffrant de RC modérées à sévères par soit du golimumab (GOL, Simponi®: Anti-TNF remboursé dans la RC), soit du guselkumab (GUS, Tremfya®: Anti-IL23 remboursé dans le psoriasis en plaques), soit l'association des deux biologiques. 214 patients ont été répartis au hasard dans les 3 bras. Tous avaient reçu un traitement antérieur interrompu pour inefficacité ou intolérance. Les patients précédemment traités par un anti-TNF étaient exclus de l'étude. Les résultats de l'induction ont été présentés au congrès ECCO. Après 12 semaines de traitement, la proportion de patients présentant une réponse clinique (diminution du score de mayo d'au moins 30 %) était de

61,1 % avec le golimumab en monothérapie, de 74,6 % avec le guselkumab en monothérapie et de 83,1 % avec l'association des deux. Les résultats de la maintenance ont été présentés à l'UEGW. Le taux de malades en rémission clinique à la semaine 38 était supérieur dans le groupe combo en induction suivi de GUS (43,7%) par rapport aux groupes GUS et GOL en monothérapie (31,0% et 22,2%, respectivement).

Les taux d'effets indésirables (EI) étaient comparables dans les trois groupes de traitement : arrêt de l'étude liée au traitement dans 4,2 % des patients du groupe GOL, 1,4 % des patients du groupe GUS et 2,8 % des patients du groupe combiné. Cette étude est la première randomisée qui s'intéresse à l'association de biologiques dans le domaine des MICI. Or cette situation est régulièrement débattue en pratique quotidienne lorsque se pose la question de traiter des maladies associées (notamment MICI et maladies rhumatologiques) qui ne répondent pas ou plus suffisamment à un type de biologique donné et nécessitent des mécanismes d'action différents pour amener les deux pathologies en rémission.

*A contrario*, l'étude « SPARE » s'est intéressée à une stratégie de décroissance des traitements (5). Plus particulièrement chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC) traités par une thérapie combinée d'infliximab (IFX) et d'une thiopurine (TP) depuis plus de 8 mois et en rémission durable sans corticoïdes. Ils ont été randomisés en 3 bras : poursuite du traitement combiné (bras A, n=67), arrêt de l'IFX (bras B, n=71), arrêt de la TP (bras C, n=67). Les critères d'évaluation primaires étaient le taux de rechute et le temps moyen de survie passé en rémission sur 2 ans. Le retrait de l'IFX, mais pas celui des TP, était associé à un risque de rechute significativement plus élevé que la poursuite de la thérapie combinée. Presque tous les patients qui ont arrêté l'IFX ont obtenu une rémission rapide lors de la reprise du traitement et le temps passé en rémission sur 2 ans était assez similaire dans tous les groupes. Ces données démontrent que cette stratégie est possible, et sont utiles pour la discussion d'interruption de traitement chez des patients sélectionnés.

## RÉFÉRENCES

1. Dahlqvist G, Delire B, Dewit, O *et al.* Innovations 2019 en hépato-gastroentérologie et chirurgie de transplantation hépatique. *Louvain Med.* 2020; 139 (02): 106-113
2. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al.* Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326
3. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, *et al.* Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Eng J Med.* 2021, 385:1280-1291
4. Efficacy and Safety of Combination Induction Therapy with Guselkumab and Golimumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results Through Week 12 of a Phase 2a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Proof-of-Concept Study. *Gastroenterol Hepatol.* 2022 Apr;18(4 Suppl 1):9-10
5. Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, *et al.* GETAID and the SPARE-Biocyte research group. Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan 11;S2468-1253(22)00385

## Consensus belge dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable: stratégies thérapeutiques

Hubert Piessevaux

Un groupe d'experts belges s'est réuni à de nombreuses reprises au cours des années 2021 et 2022 afin d'établir les recommandations belges de prise en charge du syndrome de l'intestin irritable. Le produit de ce travail exhaustif a été publié en avril dernier (1). Ces experts ont appliqué une méthodologie très rigoureuse pour faire la synthèse actuelle des connaissances concernant cette affection très fréquente en pratique clinique. Quelques points saillants nous semblent particulièrement utiles à mettre en évidence.

### IMPACT DES EXPLICATIONS ET MODIFICATION DU STYLE DE VIE

De nombreuses études montrent le déficit en information ressenti par les patients. Cependant, l'éducation et l'information du patient forment une base pour son engagement dans sa prise en charge. Une étude randomisée a montré, le bénéfice d'une intervention psycho-éducative. Cette observation pourrait d'ailleurs expliquer en partie l'important effet placebo dans la plupart des essais médicamenteux. Dans le paragraphe concernant les modifications du style de vie, il est rappelé comme de telles interventions sont difficiles à définir. Dans ce domaine, alors que nous prodiguons souvent de nombreux conseils, seul l'exercice physique léger, réalisé sous la supervision d'un kinésithérapeute semble avoir un effet bénéfique modéré.

### PREMIÈRE LIGNE THÉRAPEUTIQUE

En première ligne, en cas de constipation, l'utilisation de fibres solubles est démontrée utile (NNT : 7), tout en insistant sur le fait que toutes ne sont pas équivalentes. Certaines peuvent aggraver un ballonnement faisant déjà souvent partie du tableau initial. En pratique, c'est le psyllium qui est recommandé. En cas de douleurs et de ballonnement comme plainte principale, il est suggéré de prescrire un anti-spasmodique.

### SUJETS « BRULANTS »

Nos patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable, affection chronique par définition, sont souvent à la recherche d'alternatives non-médicamenteuses et

sont très fréquemment demandeurs d'interventions diététiques. Les experts se sont accordés pour reconnaître l'efficacité d'un régime pauvre en FODMAP (**F**ructose, **O**ligo- , **D**i-, **M**onosaccharides and **P**olyols), mais ne le recommandent pas en première ligne. La discussion concernant d'éventuels effets néfastes au long cours reste ouverte. Les manipulations du microbiome, sont également à la mode, mais les recommandations restent fort nuancées. Les prébiotiques ou les antibiotiques non résorbables n'ont pas été retenus comme traitements indiscutablement efficaces. Par contre, il existe une certaine évidence en faveur de l'utilisation de certains probiotiques. Enfin, un des sujets qui a généré de longues discussions est la place de la transplantation fécale dans cette affection. Les données étant contradictoires, les experts ont déconseillé cette approche thérapeutique en dehors d'études cliniques. A noter toutefois, qu'une étude norvégienne positive a été publiée depuis la sortie de ce consensus belge (2).

### ACTION SUR L'AXE INTESTIN-CERVEAU

Les anti-dépresseurs et en particulier les tricycliques, ont une efficacité indiscutable et toute leur place en seconde ligne. Les auteurs ont insisté sur l'importance de la contextualisation de leur prescription dans ce contexte : ici aussi il est démontré qu'une approche éducative, permet de surmonter les effets secondaires liés à ces traitements et de là d'obtenir une meilleure adhérence thérapeutique.

### DURÉE DU TRAITEMENT

Une particularité du travail du groupe d'experts est de s'être penché sur le sujet rarement abordé de la durée recommandée des traitements. Un tableau reprend de façon non exhaustive les durées optimales des traitements par groupe thérapeutique.

L'évidence colligée au cours de ce travail de grande envergure (279 références !) a été schématisée dans un algorithme de prise en charge.

Au total, ce travail sera particulièrement utile pour ceux qui visent une prise en charge basée sur l'évidence de cette pathologie extrêmement prévalente.

## RÉFÉRENCES

1. Kindt S, Louis H, De Schepper H *et al.* Acta Gastroenterol Belg. 2022 Apr-Jun;85(2):360-382.
2. El-Sahly M, Winkel R, Casen C *et al.* Gastroenterology. 2022;163:982-994.

# INNOVATIONS 2022 EN HÉMATOLOGIE

Les caractéristiques propres du marqueur cellulaire CD19 en font une cible thérapeutique idéale dans le traitement des lymphomes B. Plusieurs molécules ciblant le CD19 sont disponibles depuis peu, ou en cours de développement, et montrent des résultats prometteurs dans cette indication. Cela semble particulièrement vrai dans la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires comme le démontrent les résultats des différentes études disponibles décrites dans cet article. Le choix de la bonne molécule et de la meilleure séquence pour ces traitements reste encore à définir.

*Sarah Bailly<sup>1,2</sup>, Eric Van Den Neste<sup>1</sup>, Stefan N. Constantinescu<sup>1,2,3,4</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire, thérapies anti-CD19.

## Innovations 2022 in the field of hemostasis-thrombosis

The specific characteristics of the CD19 cell marker make it an ideal therapeutic target in the treatment of B-cell lymphoma. Several molecules targeting CD19 have recently been made available, or are currently being developed, and show promising results for this therapeutic indication. This seems to be particularly true in the management of relapsing or refractory diffuse large B-cell lymphoma, as demonstrated by the results of the different studies described in this article. The choice of the right molecule and the best sequence for these treatments is still to be defined.

### KEY WORDS

Relapsing or refractory diffuse large B-cell lymphoma, anti-CD19 therapies

## SOMMAIRE

**Le CD19 comme cible thérapeutique innovante dans le lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire**

## AFFILIATIONS

1. Département d'hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
2. Signal Transduction and Molecular Hematology, de Duve Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium
3. Ludwig Institute for Cancer Research Laboratories, Brussels, Belgium
4. Walloon Excellence in Life Sciences and Biotechnology (WELBIO), Brussels, Belgium

## CORRESPONDANCE

Dr Sarah Bailly  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Département d'hématologie adulte  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
Institut de Duve  
Sarah.bailly@saintluc.uclouvain.be

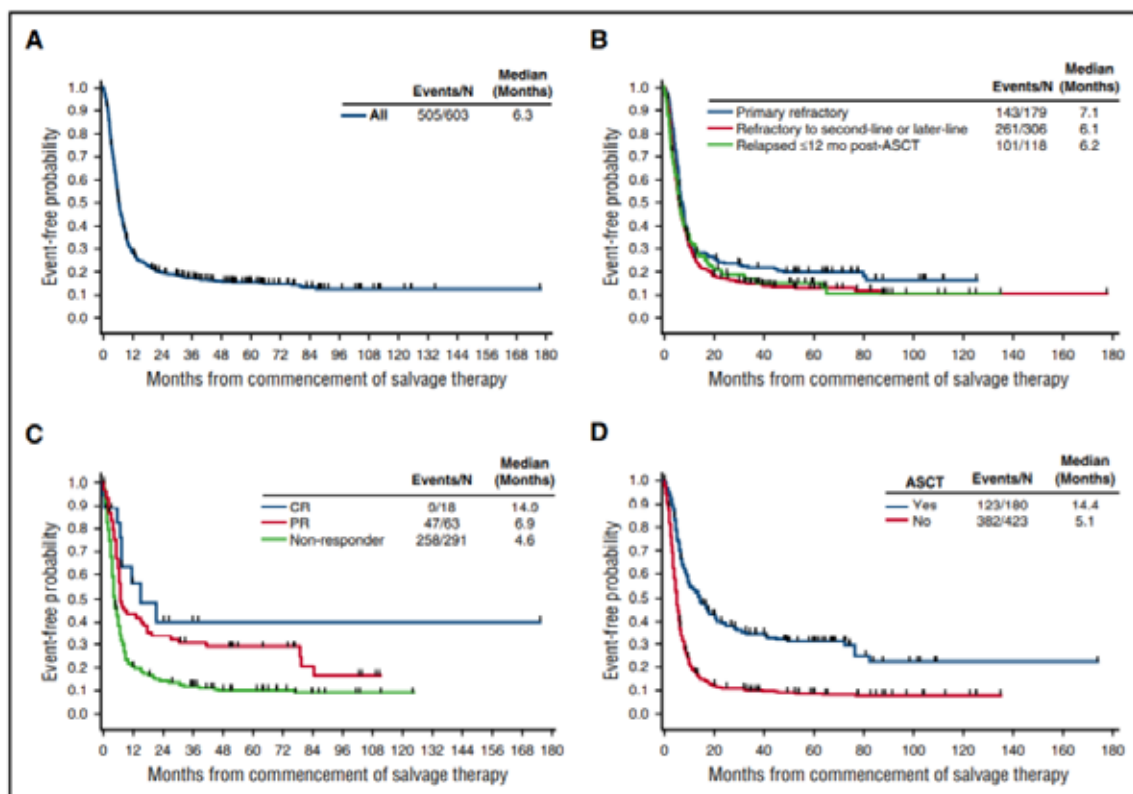
**Le CD19 comme cible thérapeutique innovante dans le lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire**

Le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) est le lymphome non Hodgkinien le plus fréquent, représentant 25 à 40% de tous les cas de lymphomes dans le monde. L'incidence annuelle est d'environ 3 à 4 cas par 100.000 habitants en Europe, et de 7 cas pour 100.000 habitants aux Etats-Unis (1). Celle-ci augmente avec l'âge et semble également se majorer au fil du temps (2).

Le traitement de première ligne du DLBCL consiste en une chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, et prednisone) associée au Rituximab (R-CHOP) (3), et permet d'obtenir une rémission durable

dans environ 60% des cas, avec une survie évaluée à 75% à 6 ans (4). Cependant, 10-15% des patients auront une maladie réfractaire primaire, et 20-35% vont rechuter. Le traitement de chimiothérapie de seconde intention est généralement décevant, il ne permet d'obtenir une réponse que dans 40 à 60% des cas, à la suite de laquelle 50% des patients seront éligibles à un traitement d'intensification suivi d'une greffe autologue de cellules souches. De ces patients greffés, 30 à 40% seront en survie sans progression à 3 ans (5,6). Concernant les patients non éligibles à la transplantation, la survie est estimée à 23% à 2 ans (7). Ces données sont illustrées dans la figure 1.

FIGURE 1. Données de survie après la première rechute dans le cadre d'un DLBCL (1)



Des efforts considérables ont été réalisés ces dernières années afin d'améliorer les résultats du traitement de première intention, avec toutefois l'absence d'évidence d'un impact significatif de nouvelles molécules associées et/ou comparées au traitement standard par R-CHOP (8).

De nombreuses recherches pour améliorer la prise en charge des patients en rechute ou réfractaires (R/R) sont

également en cours, à travers le développement de nouvelles cibles thérapeutiques, incluant les antigènes de surface du récepteur B CD19, CD22, CD37 et CD79B. Parmi ces cibles, le CD19 semble particulièrement intéressant car il est exprimé de façon constante et intense par la majorité des lymphomes B, et il est très spécifique de ces pathologies (9-11).



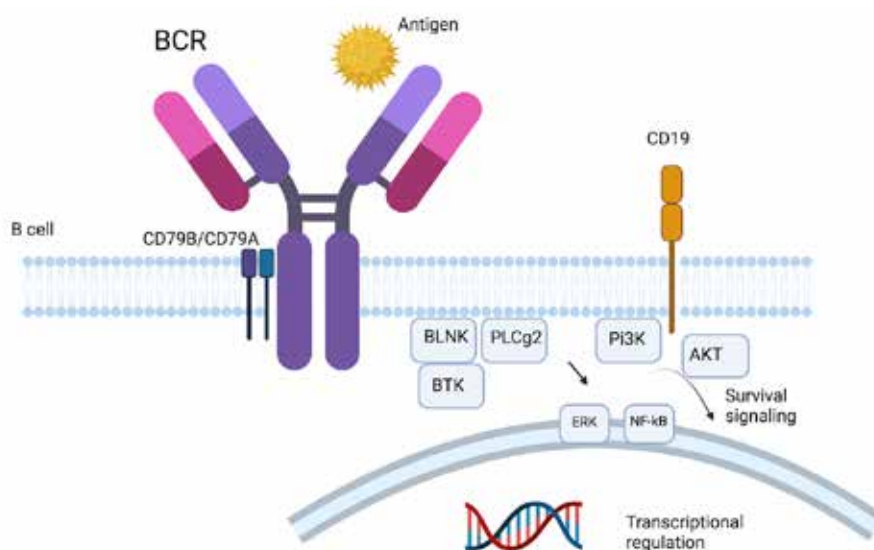
## PLACE DU CD19 DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU LYMPHOME

Le CD19 est une glycoprotéine transmembranaire de type 1 appartenant à la superfamille des immunoglobulines (Ig) (2). Il est composé d'un domaine transmembranaire, d'un domaine cytoplasmique C-terminus, et d'un domaine extracellulaire N-terminus (Figure 2) (11).

Le CD19 est le principal acteur de signalisation d'un complexe multimoléculaire localisé au niveau de la surface des cellules B matures, associé au CD81, CD21 et CD225 (11). Il est exprimé de façon ubiquitaire à la

surface des cellules B des stades précoces au stades matures de leur développement, et son expression est ensuite diminuée au stade de plasmocyte (11). Dans les cellules normales, le CD19 joue un rôle crucial dans de nombreuses fonctions cellulaires B, notamment pour leur développement, différenciation, prolifération et dans les voies de signalisation (11,9,10). Le CD19 agit également sur l'activation des cellules B indépendamment de l'exposition à l'antigène, induite par les immunoglobulines et diverses protéines kinases (11). Dans le DLBCL, l'expression du récepteur cellulaire B est conservée, jouant un rôle central dans la pathogenèse et la prolifération lymphomateuse (12).

Figure 2. Récepteur cellulaire B (BCR) et CD19, voies de signalisations schématisées (13)



## LES ANTI-CD19 DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES CELLULES

Les anti-CD19 de première génération, des anticorps monoclonaux classiques, n'ont pas démontré d'efficacité suffisante dans le lymphome, par défaut d'activation des voies de signalisation immunitaires. Depuis lors, plusieurs formes de ciblage du CD19 ont émergé et ont montré des effets prometteurs chez les patients souffrant de DLBCL R/R.

### CAR-T CELLS ANTI-CD19

La thérapie par cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T) consiste en une immunothérapie anticancéreuse autologue qui permet aux lymphocytes T du patient d'être modifiés et programmés pour éliminer les cellules tumorales exprimant à leur surface un marqueur d'intérêt, par exemple le CD19. Ce résultat est obtenu suite à l'addition d'un transgène codant pour le CAR, généralement à l'aide d'un virus. Cette stratégie requiert

plusieurs étapes comprenant une collecte autologue des lymphocytes T (Etape 1 : leucaphérèse), une transfection puis une expansion des CAR-T cells (Etapes 2 et 3), et enfin une infusion des cellules (Etape 4) au patient, faisant suite à une chimiothérapie de leucodéplétion permettant d'obtenir des conditions optimales pour l'expansion des CAR-T cells. Ce procédé est résumé dans les figures 4 et 5.

Figure 4. CAR-T ou « Chimeric antigen T-cell receptor »

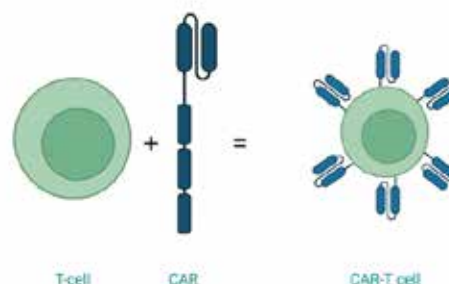
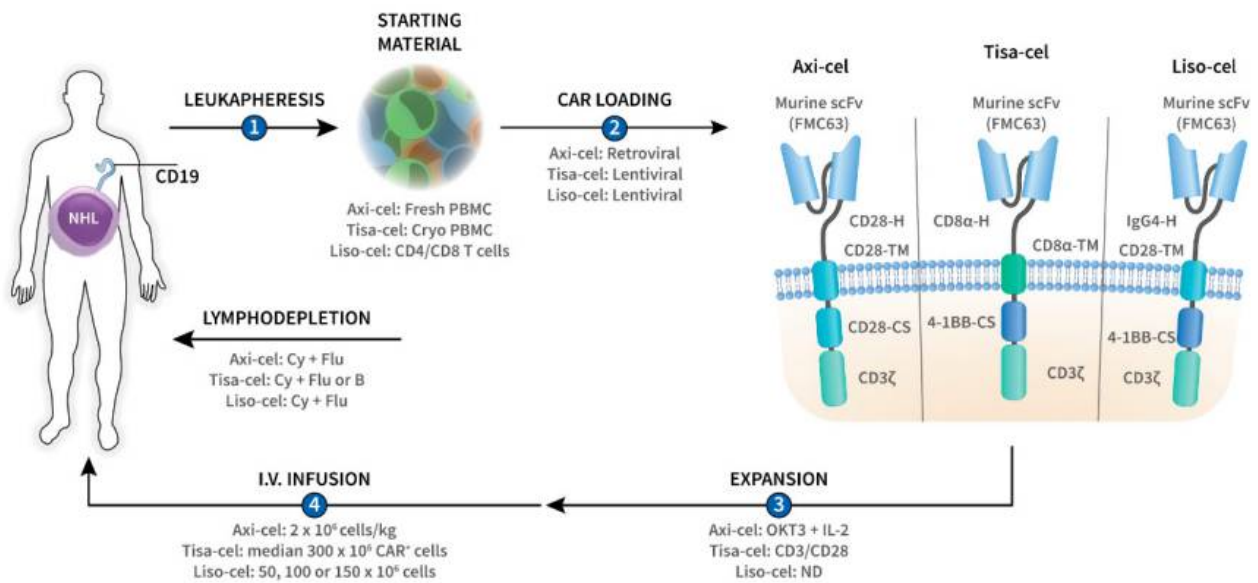


Figure 5. CAR-T cell anti-CD19 dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (14)



Abbreviations: Tisa-cel = tisagenlecleucel = Kymriah®; axi-cel = axicabtagene ciloleucel = Yescarta® ; liso-cel = lisocabtagene maraleucel = Breyanzi®

Les cellules CAR-T anti-CD19 ont montré des résultats sans précédents dans la prise en charge des lymphomes DLBCL R/R. Il existe actuellement 3 sources de cellules CAR-T, l'axi-cel, le tisa-cel et le liso-cel, approuvés en 3<sup>e</sup> ligne de traitement par la FDA depuis 2017, 2018 et 2021 respectivement. Le tisa-cel (ou Kymriah®) est disponible en Belgique dans cette indication depuis 2019, et l'axi-cel (ou Yescarta®) depuis 2021. Nous disposons également de données encourageantes pour l'utilisation de ces traitements en 2<sup>e</sup> ligne dans les DLBCL R/R. Sur base des études de phase 3 publiées, l'axi-cel et le liso-cel sont en effet approuvés dans cette indication par la FDA, et l'axi-cel par l'EMA depuis 2022. Notons que dans l'étude de phase 3 Belinda, le tisa-cel n'a pas montré de différence d'efficacité par rapport au traitement standard (15), contrairement aux autres molécules (cfr figure 7). D'autres indications existent ou sont à l'étude, notamment la leucémie lymphoblastique aigue, le lymphome folliculaire ou encore le lymphome du manteau. Les traitements par CAR-T cells actuellement disponibles sont de 2<sup>e</sup> génération, ce qui se caractérise par l'existence d'un domaine de co-stimulation, indispensable à l'expansion des CAR-T cells (16-19). En effet, nous savons aujourd'hui que la capacité d'expansion des cellules CAR-T dans le sang du patient est primordiale afin d'obtenir un contrôle tumoral. De

nombreuses recherches ont par ailleurs permis d'améliorer significativement toutes les étapes de développement de ces traitements (prolifération, expansion ex vivo et in vivo, etc) (16,20). Dans l'objectif d'en améliorer l'efficacité en limitant leurs effets indésirables, de nouvelles générations de traitements CAR-T ainsi que des CAR-T allogéniques, bispécifiques sont en cours de développement.

Ces traitements innovants exposent les patients à des toxicités spécifiques qui nécessitent une prise en charge particulière et une formation rigoureuse des centres. Retenons surtout le syndrome de relargage cytokinique, et des toxicités neurologiques. Ces effets secondaires sont réversibles dans la majorité des cas, notamment grâce aux anti-interleukine 6 et aux corticostéroïdes (21).

Malgré les résultats très encourageants des études, observés également dans les données de vie réelle, tous les patients suivis pour un DLBCL R/R ne sont pas de bons candidats pour les traitements CAR-T à cause de leurs comorbidités et fragilités et/ou des caractéristiques propres de la maladie. Il y a également le problème du coût de ces médicaments et de leur accès. Par ailleurs, ces traitements offrent des réponses complètes et durables dans environ 40% des cas, et il faut trouver des solutions pour les patients réfractaires.

Figure 6. Résultats de survie globale (OS) dans le lymphome B diffus à grandes cellules R/R, avant l'usage des CAR-T et relatifs aux 3 études de phase 3 en 3e ligne (JULIET (22), ZUMA 1 (23), TRANSCEND (24))

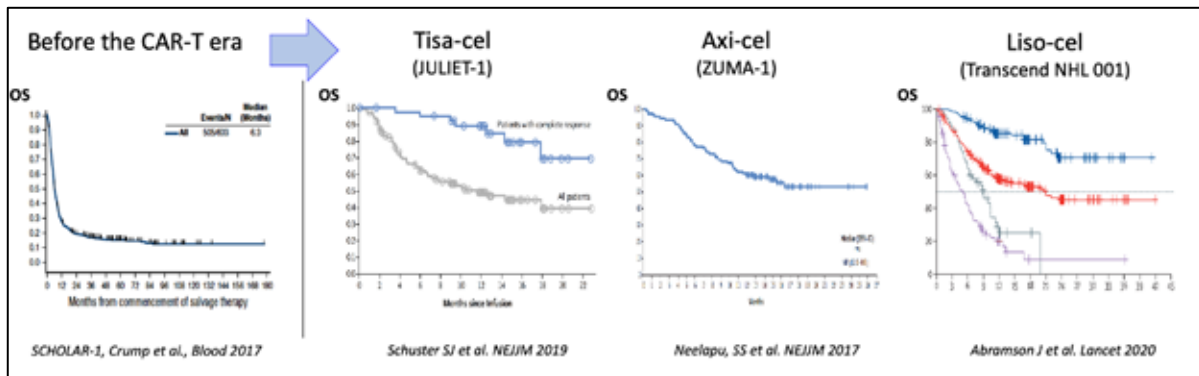
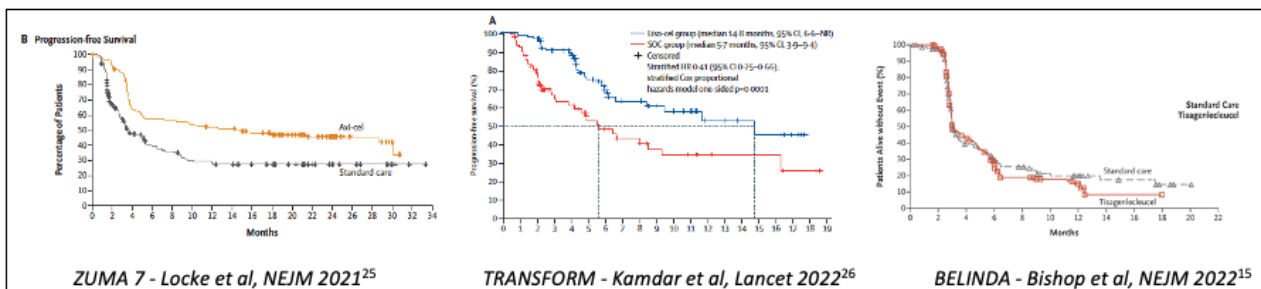


Figure 7. Résultats de survie sans progression (PFS) des traitements par CAR-T cells anti-CD19 en seconde ligne dans le lymphome DLBCL R/R (ZUMA 7 (25), TRANSFORM (26), BELINDA (15))

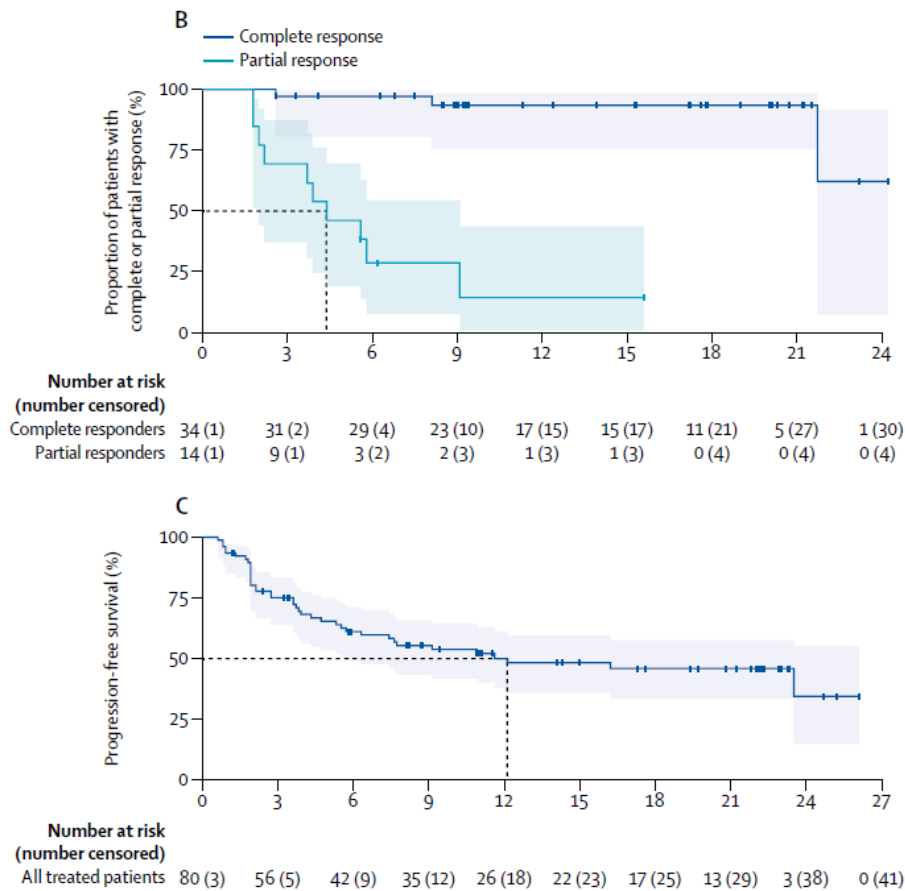


### ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-CD19 AVEC MODIFICATION DU DOMAINE FC

Le tafasitamab est un anticorps monoclonal anti-CD19, IgG1 humanisé, Fc-modifié, qui se fixe sur le CD19 exprimé à la surface des lymphocytes pré-B et matures. Il agit en médiateur de l'ADCC et ADCP et exerce un effet cytotoxique direct sur la cellule (11). Des études précliniques ont montré une efficacité du tafasitamab seul, ainsi qu'un potentiel effet synergique en association avec le lenalidomide, une molécule immunomodulatrice beaucoup utilisée en hématologie. Ces données ont mené aux études cliniques et notamment le protocole L-MIND (27), ayant étudié en phase 2 l'association du tafasitamab au lenalidomide suivi du tafasitamab monothérapie chez 81 patients traités pour un DLBCL R/R après au moins une ligne et maximum 3 lignes de traitements, inéligibles à la

transplantation. La tolérance au traitement était tout à fait acceptable, avec principalement des cytopénies et des réactions infusionnelles de grade 1 à la première perfusion. Seulement 25% des patients ont stoppé le traitement pour effets indésirables. Avec un suivi de 35 mois, les résultats sont encourageants montrant un taux de réponse globale de 57.5% avec un taux de réponse complète de l'ordre de 40%. La survie médiane (OS) était de 33.5 mois, avec une PFS médiane de 23.5 mois en seconde ligne. Sur base de ces résultats, le tafasitamab a reçu l'approbation de la FDA en association au lenalidomide en juillet 2020, et une autorisation de mise sur le marché par l'Europe depuis août 2021. Cette association est disponible en Belgique sous forme compassionnelle chez les patients DLBCL R/R. Des études évaluent actuellement son efficacité en première ligne.

Figure 8. Courbes de survie sans progression et survie globale L-MIND (27)



**ANTICORPS BISPECIFIQUE CD19-CD3 (OU BITE)**

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique ciblant le CD19 et le CD3, ce qui s’associe à un recrutement direct des cellules T effectrices et une cytotoxicité T médiée immédiate. Ce traitement a montré une efficacité dans 3 études de phase 1 et 2 dans le DLBCL R/R, avec un efficacité allant de 19% à 22% chez des patients lourdement traités au préalable (28,29,11). Les patients en réponses complètes dans ces études ont atteint des PFS impressionnantes, de l’ordre de 62.2% à 12 mois (28,29,11). La difficulté de ce traitement consiste en son temps de demi-vie très court nécessitant des infusions continues, ainsi que son profil de toxicité neurologique menant à des arrêts très fréquents de traitements.

**ANTICORPS ANTI-CD19 CONJUGUÉ À UNE AUTRE DROGUE**

Le loncastuximab terisine est un anticorps conjugué à une drogue cytotoxique (le pyrrolobenzodiazepine) qui induit un dommage direct de l’ADN. Après s’être fixé sur sa cible, la cellule tumorale CD19 positive, le loncastuximab terisine est internalisé dans la cellule où la pyrrolobenzodiazepine est relarguée entraînant la mort de la cellule cible (11).

L’étude de phase 2 LOTIS-2 a évalué l’effet du loncastuxiab terisine chez des patients DLBCL R/R ayant échappé à au moins deux lignes de traitements systémiques (30). Après une médiane de 4.6 cures, on observe un taux de réponse globale de 48.3% avec un taux de réponse complète de 25%. La durée médiane de réponse était de 12.6 mois chez les patients répondeurs, et non atteinte pour les patients en réponse complète. Les résultats restaient encourageant dans les cohortes de patients très âgés (>75ans) avec des maladies à haut risque. Ils ont par ailleurs observé des réponses chez des patients traités préalablement par des CAR-T cells. Sur base de ces résultats encourageants, plusieurs études de phase 1 /2 ont été menées, notamment LOTIS-3 étudiant l’association loncastuximab terisine avec l’imbruvica chez les patients DLBCL R/R. Une étude de phase 3, LOTIS-5, est en cours et compare le loncastuximab terisine associé au Rituximab versus le traitement de chimiothérapie standard de 2<sup>e</sup> ligne, le R-GemOx. Les principaux effets secondaires décrits sont les cytopénies et une élévation des enzymes hépatiques. La majorité de ces effets secondaires ont conduits à des délais de doses mais pas d’arrêts de traitements.

Le loncastuximab terisine est approuvé par la FDA pour les patients DLBCL R/R ayant déjà reçu 2 lignes de traitements.

## QUELLE SÉQUENCE DE TRAITEMENTS ?

L'émergence de toutes ces nouvelles molécules ayant pour cible le CD19 offre de belles perspectives thérapeutiques chez nos patients DLBCL R/R pour lesquels les options thérapeutiques étaient extrêmement limitées il y a encore quelques années.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur la séquence possible de ces traitements et sur l'impact de l'utilisation préalable d'un anti-CD19 sur d'autres anti-CD19 futurs en cas d'échappement.

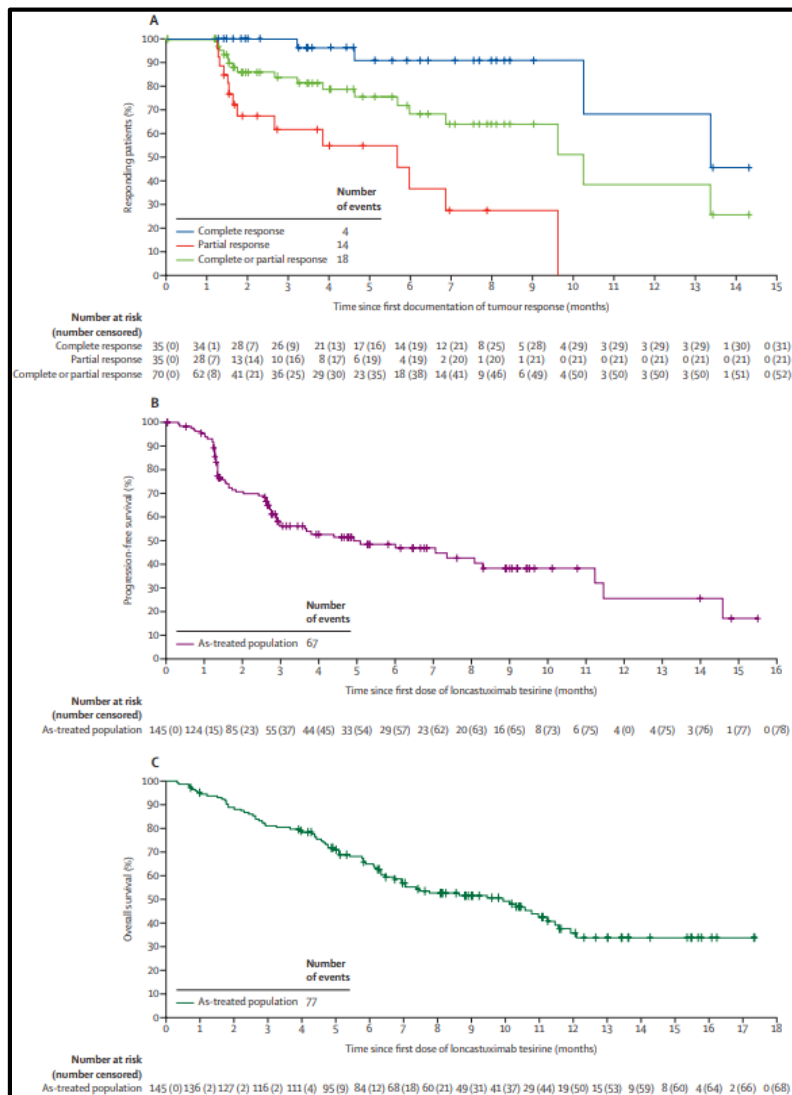
Les traitements par CAR-T offrent des perspectives curatives aux patients, ce qui n'est actuellement pas le cas pour les autres traitements anti-CD19. Ceux-ci permettent plutôt d'obtenir des rémissions prolongées. Les choix et la séquence optimale de ces traitements doivent dépendre des caractéristiques de la maladie, du patient, des traitements préalables mais également des perspectives pour le patient (11).

Rappelons également que ces différents traitements comportent des toxicités propres, avec dans tous les cas un risque d'aplasie cellulaire B associée à des risques accrus d'infections et une hypogammaglobulinémie qui peuvent parfois être prolongées.

## CONCLUSIONS

L'expression précoce et spécifique du CD19 dans les pathologies lymphomateuses B en font une cible de choix pour les thérapies innovantes. Ces traitements ont montré un intérêt significatif chez les patients souffrant de lymphomes B non Hodgkiniens, particulièrement chez les lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires. Les choix de traitements et leurs séquences doivent être évalués au cas par cas.

Figure 9. Courbes de survie sans progression et survie globale LOTIS-2 (30)



## RÉFÉRENCES

- 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):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620
- Globaldata.B cellNon hodgkin'sLymphoma– Epidemiology. Forecastto 2027; 2019. Accessed March, 2021.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, *et al.* Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, *et al.* CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-1022. doi:10.1016/S1470-2045(11)70235-2
- Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):216-221. doi:10.1038/bmt.2016.213
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, *et al.* Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618
- Coiffier, Bertrand; Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure—what to do? *Am Soc Hematol*. 2016.
- Mondello P, Nowakowski GS. Treatment of Aggressive B Cell Lymphomas: Updates in 2019. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(3):225-234. doi:10.1007/s11899-020-00581-6
- Li X, Ding Y, Zi M, *et al.* CD19, from bench to bedside. *Immunol Lett*. 2017;183:86-95. doi:10.1016/j.imlet.2017.01.010
- Sala. Investigational immunotherapy targeting CD19 for the treatment of acute lymphoblastic leukemia, Expert Opinion. *Investig Drugs*. 2021;30:7, 773-.
- Bailly S, Cartron G, Chaganti S, *et al.* Targeting CD19 in diffuse large B-cell lymphoma: An expert opinion paper. *Hematol Oncol*. 2022;40(4):505-517. doi:10.1002/hon.3013
- Ryan M. Young AL. B-Cell Receptor Signaling in Diffuse Large B-Cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2015;Volume 52,.
- Burger JA, Wiestner A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: Preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(3):148-167. doi:10.1038/nrc.2017.121
- Roex G, Feys T, Beguin Y, *et al.* Chimeric antigen receptor-T-cell therapy for B-cell hematological malignancies: An update of the pivotal clinical trial data. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):1-15. doi:10.3390/pharmaceutics12020194
- Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, *et al.* Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):629-639. doi:10.1056/nejmoa2116596
- Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ, *et al.* CAR-T design: Elements and their synergistic function. *EBioMedicine*. 2020;58. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102931
- Long AH, Haso WM, Shern JF, *et al.* HHS Public Access. 2015;21(6):581-590. doi:10.1038/nm.3838.4-1BB
- Guedan S, Madar A, Casado-Medrano V, *et al.* Single residue in CD28-costimulated CAR-T cells limits long-term persistence and antitumor durability. *J Clin Invest*. 2020;130(6):3087-3097. doi:10.1172/JCI133215
- Shantanam S, MUELLER. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2018;176(1):139-148. doi:10.1158/2326-6066.CIR-20-0253.CD28
- Braun AH, Frank AM, Ho N, Buchholz CJ. Dasatinib is a potent enhancer for CAR T cell generation by CD3-targeted lentiviral vectors. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. 2023;28(March):90-98. doi:10.1016/j.omtm.2022.12.002
- Chen H, Wang F, Zhang P, *et al.* Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy. *Front Med*. 2019;13(5):610-617. doi:10.1007/s11684-019-0714-8
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.* Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;NEJMoa1804980. doi:10.1056/NEJMoa1804980
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB CAJ, Braunschweig I, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. 2017:2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, *et al.* Liso-cabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-654. doi:10.1056/nejmoa2116133
- Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, *et al.* Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-2308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6
- Salles G, Duell J, González Barca E, *et al.* Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):978-988. doi:10.1016/S1470-2045(20)30225-4
- Viardot A, Goebeler ME, Hess G, *et al.* Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (bite) antibody Bli-natumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(11):1410-1416. doi:10.1182/blood-2015-06-651380
- Goebeler ME, Knop S, Viardot A, *et al.* Bispecific T-cell engager (BITE) antibody construct Blinatumomab for the treatment of Patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: Final results from a phase I study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1104-1111. doi:10.1200/JCO.2014.59.1586
- Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, *et al.* Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):790-800. doi:10.1016/S1470-2045(21)00139-X

# INNOVATIONS 2022 EN HÉMOSTASE ET THROMBOSE

## Quoi de neuf ?

Nous résumons ci-dessous 5 sujets qui ont retenu notre attention en 2022 en lien avec les anticoagulants et l'hémophilie. Il s'agit du traitement par rivaroxaban de la fibrillation atriale (FA) associée à la valvulopathie rhumatismale. Nous abordons ensuite le rôle de nouveaux anticoagulants ciblant le FXI tant pour la prévention des accidents thromboemboliques liés à la FA que pour celle des récurrences d'AVC ischémiques. À propos de l'hémophilie, nous détaillons les résultats de la plus vaste étude de thérapie génique de l'hémophilie A jamais menée. Nous concluons par les succès thérapeutiques de l'émicizumab, un anticorps bispécifique mimant le facteur VIII, dont l'efficacité a été démontrée parmi les patients présentant une forme non sévère d'hémophilie A (Haven 6) et chez les nouveau-nés avec hémophilie A sévère (Haven 7).

*Cédric Hermans, Catherine Lambert*

**MOTS-CLÉS** ► Anticoagulants, hémophilie A, fibrillation atriale, anticorps bispécifique

## Innovations 2022 in Hemostasis and thrombosis: what's new ?

We summarize hereafter five topics that caught our attention in 2022, related to anticoagulants and hemophilia. First, we will address rivaroxaban treatment of atrial fibrillation (AF) associated with rheumatic valve disease. We then discuss the role of new anticoagulants targeting Factor XI in both the prevention of AF-related thromboembolic events and recurrent ischemic stroke. With respect to hemophilia, we detail the results of the largest ever conducted gene therapy study in patients with severe Factor VIII (FVIII) deficiency. We conclude with the therapeutic successes of emicizumab, a bispecific antibody mimicking FVIII, which has been shown to be effective in patients with non-severe hemophilia A (Haven 6) and in newborn with severe hemophilia A (Haven 7).

### KEY WORDS

Anticoagulants, hemophilia A, atrial fibrillation, bispecific antibody

## SOMMAIRE

**Ne pas remplacer l'AVK par un anticoagulant oral direct dans la FA rhumatismale (Etude Invictus)**

**Prévenir les thromboses sans compromettre l'hémostase: les premiers succès de l'asundexian, inhibiteur oral du FXI, dans la fibrillation atriale (Etude PACIFIC-AF)**

**Inhibiteur oral du FXIa (milvexian) associé aux antiagrégants plaquettaires : moins de récurrences d'AVC ischémiques sans risque de saignement grave. L'étude AXIOMATIC-SSP (Secondary Stroke Prevention)**

**Thérapie génique de l'hémophilie A: entre enthousiasme et prudence**

**Traiter l'hémophilie A par un anticorps bi-spécifique: une option validée pour les patients non sévèrement atteints (Etude Haven 6) et les nouveau-nés (Etude Haven 7)**

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Hématologie  
B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. Cédric Hermans  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
cedric.hermans@saintluc.uclouvain.be

## CONFLITS D'INTÉRÊT

Le Professeur Cédric Hermans déclare avoir reçu des honoraires d'orateur et de consultance des sociétés Bayer, Biomarin et Roche.

## Ne pas remplacer l'AVK par un anticoagulant oral direct dans la FA rhumatismale (Etude Invictus)

Les valvulopathies rhumatismales touchent plus de 40 millions de personnes dans le monde et représentent une cause fréquente de FA. Les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont actuellement recommandés pour prévenir les événements thrombo-emboliques en cas de FA rhumatismale. Cependant, les cardiopathies rhumatismales surviennent en grande partie dans des pays à revenu faible/moyen, où le maintien de l'INR dans la fenêtre thérapeutique cible reste difficile, contrairement aux anticoagulants oraux directs (AODs), qui ne nécessitent pas de surveillance. INVICTUS a évalué la non-infériorité d'un AOD versus AVK dans ce contexte.

INVICTUS est une étude multicentrique (138 centres, 24 pays en Amérique du sud, Afrique, Asie), en ouvert, de non infériorité, ayant randomisé 4565 patients en 1:1 afin de recevoir du rivaroxaban 20 mg/jour ou une dose ajustée d'AVK (Figure 1)(1). Les patients étaient porteurs d'une cardiopathie rhumatismale documentée par échocardiographie, en FA, avec risque élevé d'AVC. Le critère de jugement principal était un critère composite associant la survenue d'AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde ou décès de causes vasculaires ou inconnues. Un critère de jugement secondaire est la survenue d'un saignement majeur.

L'analyse a porté sur 4531 patients (femmes 72 %, âge moyen 50 ans, 85 % avec sténose mitrale, suivi médian 3,1 ans). La compliance au traitement était supérieure sous AVK (97 %) en comparaison avec les AOD (83 %), avec 23 % d'arrêt définitif du rivaroxaban (majoritairement en raison d'un remplacement valvulaire mitral mécanique), contre 6 % sous AVK. Il y a eu 559/2275 patients (8,2 % par an) sous rivaroxaban qui ont présenté un événement lié au

critère de jugement principal, contre 442/2 258 sous AVK (6,5 % par an), soit un risque relatif plus élevé sous AOD que sous AVK (HR = 1,25, IC 95 % = 1,10-1,42, p = 0,001), lié largement à un sur-risque de décès. Il n'existait pas de différence significative pour le critère saignement majeur (0,67 % par an sous AOD vs. 0,83 % par an sous AVK). INVICTUS n'a donc pas démontré la non-infériorité du traitement par AOD comparativement au traitement par AVK chez les patients porteurs d'une FA rhumatismale, avec même un surcroît de décès

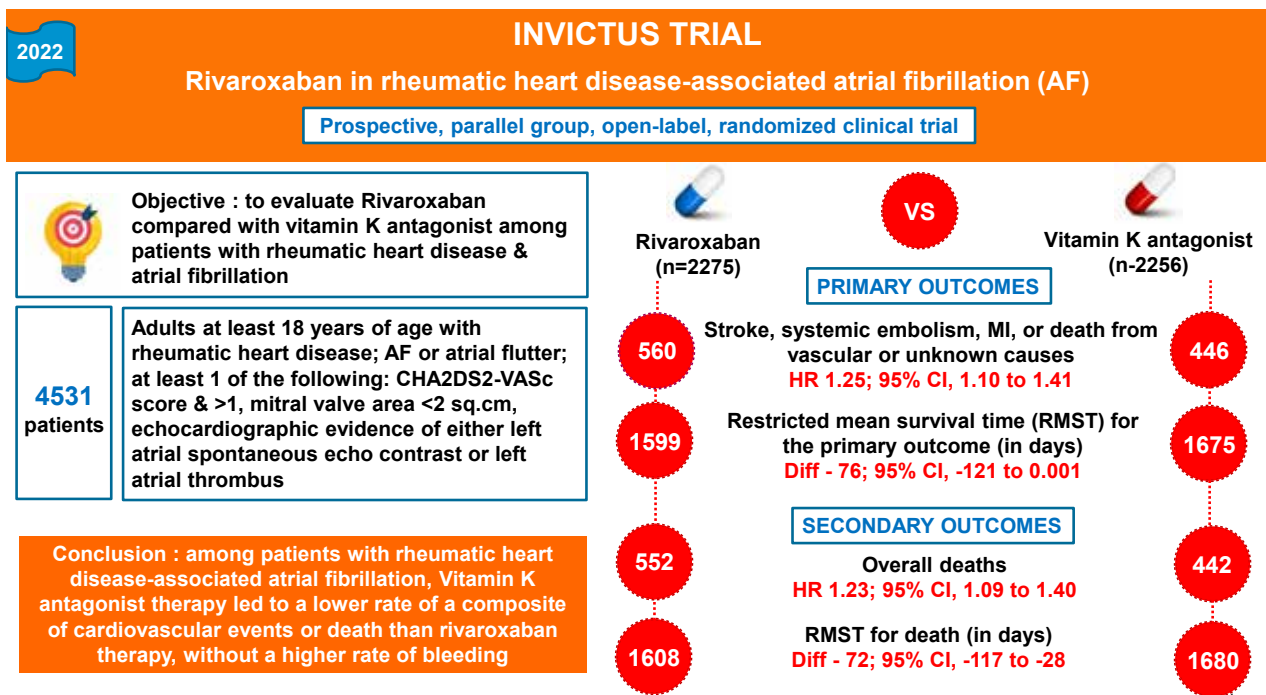
**Cette étude appuie les directives de traitement actuelles qui préconisent l'utilisation d'un AVK pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de cardiopathie rhumatismale et de FA.** Cette étude démontre bien que la FA non valvulaire et la FA valvulaire ne sont pas des entités identiques. Elle met également en garde vis-à-vis de l'utilisation des AODs hors indications. Comme souligné dans l'éditorial accompagnant cette étude publiée dans le NEJM, on ne peut exclure qu'une différence de suivi médical imposé par les contrôles d'INR entre les patients sous AVK et sous AOD explique certaines différences observées. Également, la différence de compliance (de façon étonnante plus élevée parmi les patients sous AVK) pourrait éventuellement s'expliquer par sur-représentation des patientes de sexe féminin, éventuellement confrontées à des hémorragies gynécologiques dont on sait bien qu'elles sont plus abondantes sous rivaroxaban versus AVK. Cette hypothèse n'est toutefois pas discutée dans l'article mais mériterait d'être explorée.

## RÉFÉRENCE

1. Connolly SJ, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. August 28, 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2209051



FIGURE 1: Protocole et résultats de l'étude INVICTUS



SJ Connolly et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2209051 / Summary by Dr. Shreyash Bhojyar, MBBS

<https://www.visualmed.org/invictus-trial-summary-rivaroxaban-in-rheumatic-heart-disease-associated-afib/>

## Prévenir les thromboses sans compromettre l'hémostase: les premiers succès de l'asundexian, inhibiteur oral du FXI, dans la fibrillation atriale (Etude PACIFIC-AF)

Les patients souffrant de fibrillation atriale (FA) présentent un risque accru d'AVC (1). Pour les patients présentant un risque d'AVC  $\geq 2,2$  % par an (ou CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  pour les hommes et 3 pour les femmes), une anticoagulation est recommandée (2). Actuellement, les anticoagulants oraux directs (AODs) constituent le traitement de première intention pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA, en raison d'un risque associé plus faible d'AVC, de mortalité et d'hémorragie intracrânienne par rapport à la warfarine (3,4). Toutefois, les patients sous DOAC sont confrontés à un risque de saignement de 2,7 à 3,5 % par an, ce qui a probablement contribué à la sous-utilisation généralisée de l'anticoagulation chez les patients atteints de FA (4,5).

Le risque accru de saignement observé avec la plupart des anticoagulants est déterminé par leur mécanisme d'action sur la cascade de la coagulation (Figure 2). Par exemple, le ciblage du FXa (comme avec l'apixaban ou le rivaroxaban)

peut empêcher la formation d'un thrombus pathologique en inhibant la voie de contact, mais réduit également la capacité d'un patient à former un caillot en réponse à une effraction vasculaire (blessure, traumatisme) via la voie du facteur tissulaire. Une stratégie pour réduire le risque accru de saignement observé avec les stratégies d'anticoagulation actuelles consiste à cibler un facteur de coagulation qui agit exclusivement sur la voie de contact, avec un impact minimal sur la voie du facteur tissulaire. D'un point de vue mécanique, à la bonne dose, cela devrait empêcher la formation de thrombi pathologiques (« bad clots ») tout en préservant la capacité du patient à développer des caillots hémostatiques (« good clots »).

L'inhibition du facteur XIa (FXIa) offre une stratégie attrayante pour y parvenir, et les premiers modèles suggèrent que cette théorie est biologiquement plausible : les patients présentant un déficit génétique en FXIa ont des taux plus faibles de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et d'accident

vasculaire cérébral (AVC) que la population générale (6), et les souris dont l'activité du FXIa est génétiquement inhibée présentent de faibles taux de thrombose sans augmentation des saignements (7). D'autres études évaluant l'inhibition du FXIa chez des patients ayant subi

des chirurgies orthopédiques suggèrent que l'inhibition du FXIa est à la fois bien tolérée et efficace pour prévenir la thrombose veineuse après une chirurgie, avec un faible risque associé de saignement (8,9).

**FIGURE 2. Mode d'action des divers anticoagulants**

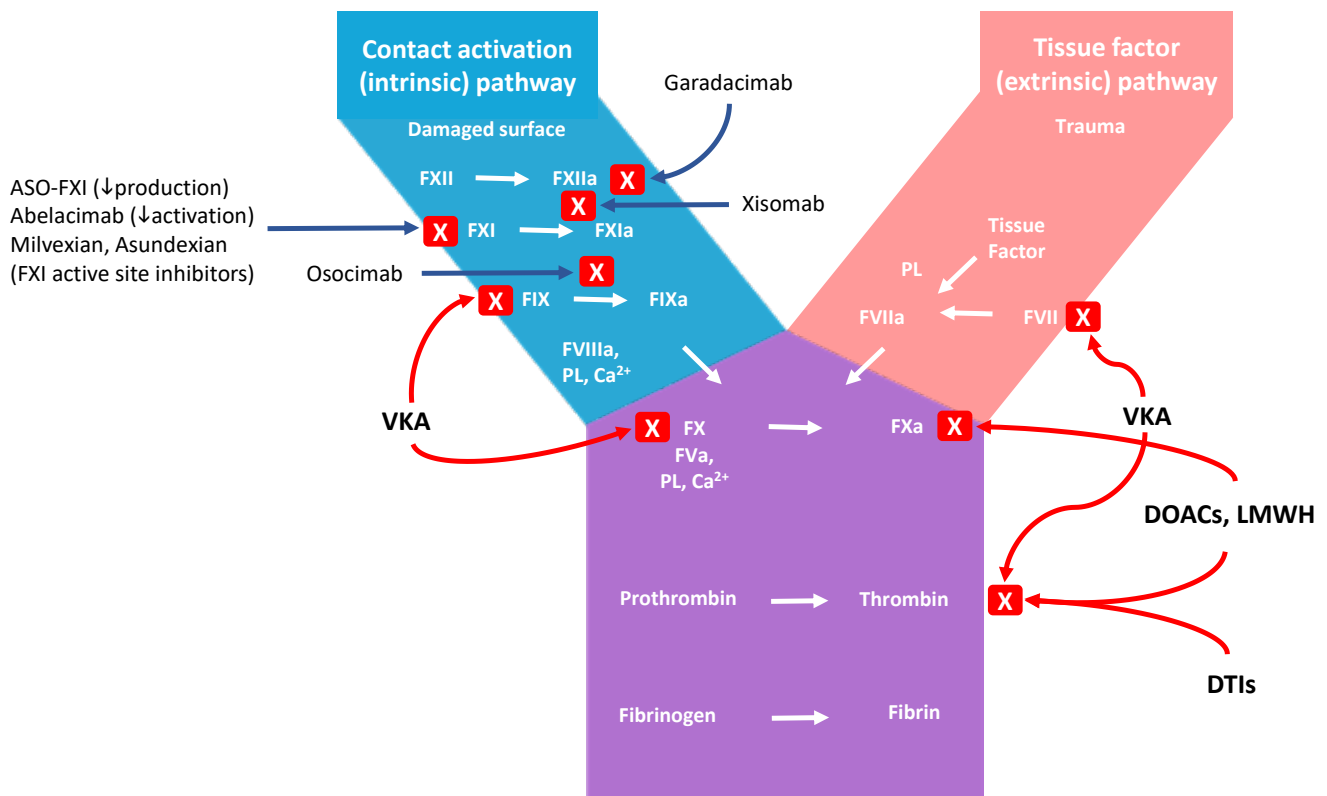


Figure adaptée de la publication "Coming soon to a pharmacy near you? FXI and FXII inhibitors to prevent or treat thromboembolism Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):495-505. doi: 10.1182/hematology.2022000386 »

L'essai clinique PACIFIC-AF récemment publié a donc comparé la sécurité de l'asundexian, un inhibiteur oral du FXIa à deux doses (20 mg et 50 mg) à un AOD (apixaban aux doses cliniquement indiquées) chez des patients souffrant de FA et présentant un risque accru d'AVC (10). L'asundexian a été choisi pour être testé sur la base de ses faibles niveaux (15 %) d'élimination rénale, de son faible profil d'interaction (il n'est ni inhibé ni induit par le CYP3A4, il n'est pas affecté par les changements de pH observés avec d'autres médicaments ou certains aliments) et de la tolérance observée dans les essais de phase 1. L'objectif principal de cet essai de phase 2 était de comprendre les différences en matière de saignement chez les patients randomisés entre l'Asundexian et l'Apixaban.

671 participants ont terminé les 12 semaines de traitement dans le cadre de l'étude PACIFIC-AF. Les participants étaient semblables à une population typique de FA, avec un âge moyen de 73,7 ans (41 % de

femmes) et des comorbidités comprenant l'hypertension (89 %), l'insuffisance cardiaque (44 %), la coronaropathie (31 %), le diabète (32 %) et l'insuffisance rénale chronique (29 %). Dans l'ensemble, de faibles taux d'hémorragie ont été observés au cours de cet essai de 12 semaines, et aucun événement hémorragique majeur n'a été observé. Les taux d'hémorragies suffisamment graves pour nécessiter des soins médicaux urgents sont apparus trois fois moins souvent chez les participants randomisés sous asundexian que sous apixaban (HR 0,33, IC 95 % 0,09-0,97). Les participants prenant asundexian étaient également plus de 50 % moins susceptibles de présenter des saignements que ceux prenant l'apixaban (HR 0,42, 95 % 0,26-0,67). Les taux d'hémorragie étaient similaires entre les doses de 20 mg et de 50 mg d'asundexian, ce qui suggère que la dose d'asundexian ne détermine pas le risque d'hémorragie, comme cela a été observé avec les AODs (4).

Seuls trois accidents vasculaires cérébraux se sont produits pendant la durée limitée de cet essai, ce qui restreint toute possibilité de déterminer l'effet sur la réduction des accidents vasculaires cérébraux en utilisant ce médicament. L'asundexian a été globalement bien toléré.

**Ces données soutiennent le rôle potentiel de l'inhibition du FXIa chez les patients souffrant de FA et font de cette stratégie une voie prometteuse pour de futures études.**

## RÉFÉRENCES

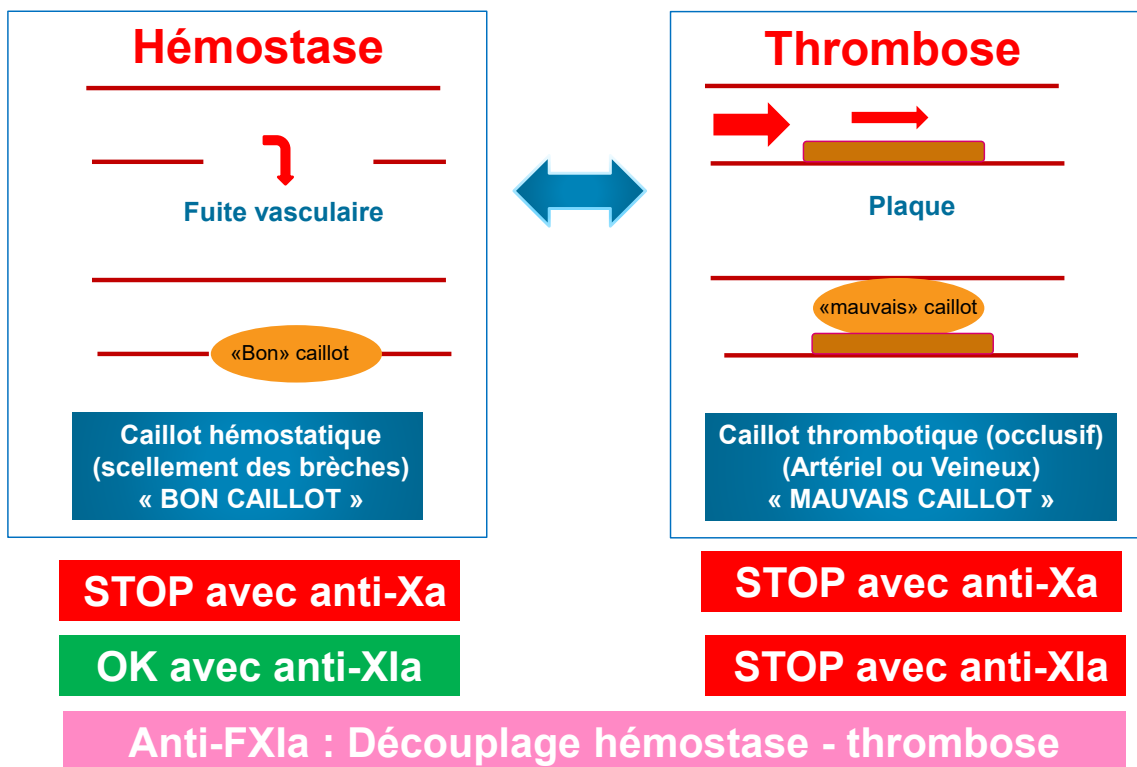
1. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
3. January CT, Wann LS, Calkins H, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104–32.
4. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, *et al.* Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation*. 2022;145:242–55.
5. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, *et al.* Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries. *Circulation*. 2014;129:1568–76.
6. Puy C, Rigg RA, McCarty OJT. The hemostatic role of factor XI. *Thromb Res*. 2016;141 Suppl 2:S8–S11.
7. Schumacher WA, Luetzgen JM, Quan ML, Seiffert DA. Inhibition of factor XIa as a new approach to anticoagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:388–92.
8. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, *et al.* Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:232–40.
9. Weitz JI, Strony J, Ageno W, *et al.* Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385:2161–72.
10. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, *et al.* Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399:1383–90.

## Inhibiteur oral du FXIa (milvexian) associé aux antiagrégants plaquettaires : moins de récurrences d'AVC ischémiques sans risque de saignement grave. L'étude AXIOMATIC-SSP (*Secondary Stroke Prevention*)

Le risque de récurrence d'AVC ischémique chez les patients en prévention secondaire est d'environ 5 à 10 % au cours des premiers mois. Les dernières recommandations insistent sur l'importance de la stratégie médicamenteuse antithrombotique chez ces patients, notamment lorsqu'une origine athérosclérotique intracrânienne est mise en évidence. Aujourd'hui, afin de réduire ce risque de récurrence précoce, notamment chez certains patients estimés à haut risque, une bithérapie antiplaquettaire est préconisée pendant les premières semaines, suivie d'une monothérapie antiagrégante au long cours, même si le risque hémorragique d'une telle stratégie n'est jamais anodin, et limite parfois sa mise en pratique. Actuellement, aucun anticoagulant n'est utilisé en prévention des récurrences d'AVC ischémiques non cardio-emboliques dans la phase précoce suivant un infarctus cérébral.

Le FXIa est un élément clé de la croissance du thrombus. Des études génétiques ont démontré que des niveaux plus élevés de ce facteur étaient associés à un risque accru d'AVC ischémique. Par ailleurs, le FXIa aurait un rôle modéré dans l'hémostase et un déficit en facteur XIa serait associé à un risque moindre d'AVC ischémique ou de maladie thromboembolique veineuse, sans majorer le risque hémorragique. L'inhibition du FXIa permet de réduire le développement de thrombi pathologiques tout en autorisant la formation de caillots hémostatiques (Figure 3).

FIGURE 3.



On distingue les caillots thrombotiques impliqués dans la formation des thromboses artérielles ou veineuses et les caillots hémostatiques, permettant le scellement des brèches vasculaires.

Alors que l'inhibition du FXa interfère avec la formation des deux types de caillots (ce dont résulte un risque hémorragique accru), l'inhibition du FXI permet de conserver la formation de caillots hémostatiques tout en apportant une protection antithrombotique.

Dans un essai clinique de phase 2 (AXIOMATIC-TKR), l'administration postopératoire de milvexian a été efficace pour la prévention de la MTEV chez 1242 patients subissant une arthroplastie du genou et a été associée à un faible risque d'hémorragie ou d'événements indésirables graves d'hémorragie ou d'événements indésirables graves (1).

AXIOMATIC-SSP (AXIOMATIC-SSP: Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention) est un essai de recherche de dose dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de l'ajout d'un inhibiteur oral du facteur XIa (milvexian) à une bithérapie antiplaquettaire standard dans la prévention secondaire des AVC ischémiques, à travers plusieurs dosages du milvexian pour estimer la meilleure relation dose-réponse chez les participants (2). L'objectif secondaire est d'évaluer le taux de saignements majeurs de cette molécule versus placebo.

Cette étude a inclus 2366 patients. L'âge médian était de 71 ans, et 64 % des patients étaient des hommes ; 3/4 des événements cérébraux étaient des AVC ischémiques. L'étude n'a pas permis de mettre en évidence une relation dose-réponse apparente du milvexian sur le critère de jugement principal (critère composite comprenant AVC ischémique ou infarctus cérébral silencieux détecté sur l'IRM cérébrale à 90 jours) composite AVC ischémique et infarctus cérébral silencieux. Par contre, l'inhibition du facteur XIa par milvexian (doses de 25 à 100 mg deux fois par jour) a permis de diminuer le taux d'AVC ischémique clinique, avec une réduction relative du risque de 30 % versus placebo. Enfin, l'ajout de cet anticoagulant chez des patients traités par bithérapie antiplaquettaire n'a pas causé d'excès de risque hémorragique avec des taux de saignements très faibles et mineurs, validant sa sécurité d'emploi, et laissant entrevoir une réelle promesse sur la protection d'une récurrence ischémique, à étudier sur étude de phase 3 dédiée dans le futur.

RÉFÉRENCES

1. Weitz JI et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2021 Dec 2;385(23):2161-72.
2. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2022/08/27/04/12/axiomatic-ssp>

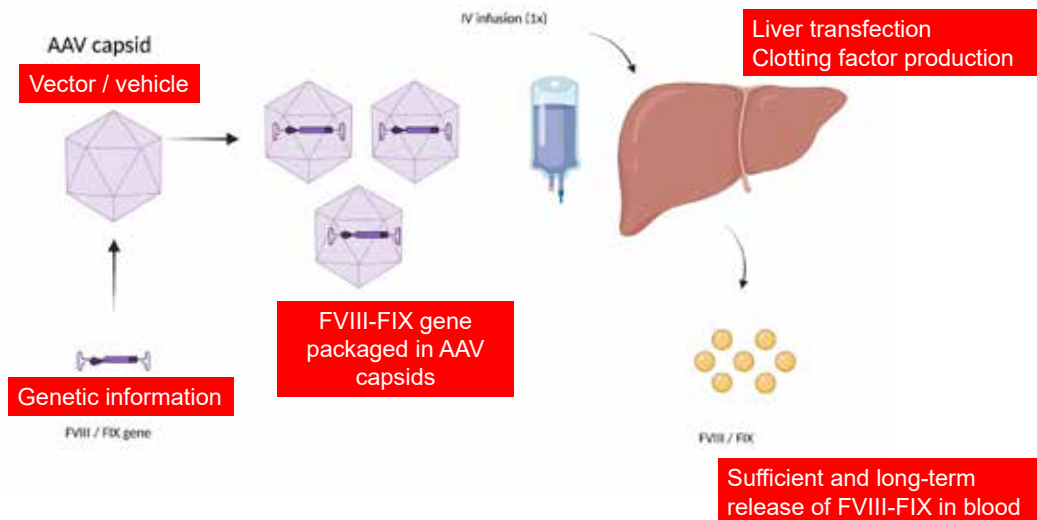
## Thérapie génique de l'hémophilie A: entre enthousiasme et prudence

La stratégie de la thérapie génique de l'hémophilie consiste à insérer dans les hépatocytes le gène du FVIII (hémophilie A) ou du FIX (hémophilie B) et de doter le foie de la capacité de synthèse de ces facteurs qui font

défaut chez les patients hémophiles. Cette stratégie fait appel à des vecteurs viraux dotés d'un tropisme hépatique permettant de transporter le gène en question (Figure 4).

FIGURE 4. Illustration par C. Hermans et E. Krumb – Biorender.

### Modalités de la thérapie génique de l'hémophilie



Au cours de l'année 2022 ont été publiés les résultats de la plus vaste étude de thérapie génique de l'hémophilie A jamais entreprise (1). Cette étude a utilisé le Valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ), un vecteur de thérapie génique basé sur le virus adéno-associé 5 (AAV5) contenant un ADN complémentaire du facteur VIII de la coagulation piloté par un promoteur sélectif du foie. Dans cette étude phase 3 (NCT03370913), une perfusion unique de  $6 \times 10^{13}$  vg/kg de valoctocogène roxaparvovec a été administrée à 134 hommes adultes atteints d'hémophilie A sévère (FVIII  $\leq 1$  UI/dL) sous prophylaxie FVIII (négatifs pour les inhibiteurs du FVIII). L'activité du FVIII a augmenté en moyenne de 41,9 UI/dL aux semaines 49 à 52. Une réduction de 83,8% de l'ABR (*Annual Bleeding Rate*) moyen et une réduction de 98,6% du nombre de perfusions de FVIII ont été rapportées. Des données de suivi sur deux ans après la perfusion sont disponibles pour 17 participants à l'étude. Chez ces patients, le niveau moyen d'activité du FVIII était de 24,4 UI/dL à la semaine 104, contre 42,2 UI/

dL aux semaines 49-52 après la perfusion. A la semaine 104, 18% (n = 3) des participants à l'étude avaient un niveau d'activité médian du FVIII de  $\geq 40$  UI/dL, 59% (n = 10) avaient un niveau d'activité de  $>5$  à  $<40$  UI/dL, et 24% (n = 4) avaient un niveau d'activité de  $<5$  UI/dL. Tous les participants à l'étude ont expérimenté au moins un événement indésirable, les plus fréquents étant une augmentation des taux de GPT (85,8 % des participants) et de GOT (35,1 %), des céphalées (38,1 %) et des nausées (37,3 %). L'élévation des transaminases (probablement associée à une hépatite induite par l'infection virale) a justifié une corticothérapie chez 80 % des participants. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, mais 8,2 % des patients ont présenté une augmentation de grade 3 des GPT, et cinq patients ont signalé un événement indésirable grave qui a été considéré comme lié au traitement. Tous les événements indésirables graves ont disparu, de même que 96,2 % des élévations de GPT (avec le traitement), et aucun participant n'est décédé, ne s'est

retiré de l'étude en raison d'événements indésirables ou n'a développé d'inhibiteurs du FVIII. Des niveaux d'activité du FVIII >150 UI/dL ont été trouvés chez 7 (5,2%) patients aux semaines 49-52, mais aucun n'a développé de maladie thromboembolique.

**Même si ces résultats sont prometteurs, tous les patients ne pourront pas bénéficier de la thérapie génique. Le jeune âge (<18 ans), la présence d'anticorps neutralisants les vecteurs adénoviraux**

**utilisés, conséquence d'une exposition antérieure, une hépatopathie, des antécédents de développements d'anticorps anti-FVIII représentent autant de facteurs d'exclusion.** En outre, l'imprévisibilité de la réponse, sa variabilité, la diminution d'expression dans le temps représentent autant d'éléments qui pourraient décourager les candidats. Cette étude a toutefois l'énorme mérite de démontrer qu'il est possible de guérir l'hémophilie.

## RÉFÉRENCE

1. Ozelo, M, et al. N Engl J Med. 2022 Mar 17; 386 (11) : 1013-1025.

## Traiter l'hémophilie A par un anticorps bi-spécifique: une option validée pour les patients non sévèrement atteints (Etude Haven 6) et les nouveau-nés (Etude Haven 7)

### HÉMOPHILIE A NON SÉVÈRE – ETUDE HAVEN 6

Plusieurs études ont démontré le rôle majeur de l'Emicizumab (Hemlibra®), un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII, pour la prévention des hémorragiques parmi les patients hémophiles A sévères, avec ou sans inhibiteur du FVIII. Il restait à démontrer l'intérêt de l'Emicizumab parmi les patients présentant une forme non sévère d'hémophilie. L'étude HAVEN 6 est une étude de phase III, multicentrique, ouverte et à un seul bras, qui a évalué la sécurité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique d'Hemlibra chez des personnes atteintes d'hémophilie A modérée ou mineure sans inhibiteurs du FVIII (1). L'analyse primaire comprenait les données de 72 participants (69 hommes et trois femmes) candidats à une prophylaxie ; 21 étaient atteints d'hémophilie A légère sans inhibiteurs du FVIII et 51 d'hémophilie A modérée sans inhibiteurs du FVIII lors d'un suivi médian de 55,6 semaines. Au départ, 37 participants recevaient un traitement prophylactique par FVIII et 24 avaient des articulations cibles.

Les données montrent qu'Hemlibra a maintenu de faibles taux de saignements traités tout au long de la période

d'étude, 66,7 % des participants n'ayant subi aucun saignement nécessitant un traitement, 81,9 % n'ayant subi aucun saignement spontané nécessitant un traitement et 88,9 % n'ayant subi aucun saignement articulaire nécessitant un traitement. Les taux de saignement annualisés basés sur un modèle sont restés faibles tout au long de la période d'évaluation, soit 0,9 (IC à 95 % : 0,55-1,52).

Les résultats montrent également que le profil de sécurité d'Hemlibra était cohérent avec les conclusions des études précédentes pour diverses sous-populations de personnes atteintes d'hémophilie A, sans qu'aucun nouveau signal de sécurité ne soit observé. L'événement indésirable le plus fréquent lié au traitement et survenant chez 10 % ou plus des personnes de l'étude HAVEN 6 était les réactions locales au site d'injection (16,7 %). Quinze personnes (20,8%) ont signalé un effet indésirable lié à Hemlibra, dont la majorité étaient des réactions locales. Un participant a présenté un événement thromboembolique de grade 1 non lié à Hemlibra. Il n'y a eu aucun décès ni aucun cas de microangiopathie thrombotique, ce qui renforce le profil de sécurité favorable d'Hemlibra.

## RÉFÉRENCES

1. Négrier C *et al.* Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2023 Jan 27;S2352-3026(22)00377-5. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00377-5.

## NOUVEAU-NÉS – ÉTUDE HAVEN 7

Actuellement, de nombreux nourrissons atteints d'HA sévère ne reçoivent pas de prophylaxie avant l'âge d'un an au moins, en raison des difficultés d'administration du FVIII. L'emicizumab permet d'initier la prophylaxie dès le diagnostic de l'HA par administration sous-cutanée, et peut atténuer le risque de saignement spontané et traumatique, y compris les hémorragies intracrâniennes.

HAVEN 7 est une étude de phase IIIb, multicentrique évaluant l'emicizumab chez les nourrissons  $\leq 12$  mois atteints d'HA sévère sans inhibiteurs du FVIII traités par emicizumab par voie sous-cutanée à raison de 3mg/kg par semaine pendant 4 semaines, puis 3mg/kg toutes les 2 semaines pendant 52 semaines (1). A la semaine 53, les participants poursuivent ce schéma ou passent à 1,5mg/kg par semaine ou 6mg/kg toutes les 4 semaines pour la période de suivi à long terme de 7 ans. A la date limite de l'analyse intermédiaire (31 mars 2022), 54 participants (55,6 % [n=30] âgés de  $\geq 3$ - $\leq 12$  mois ; 44,4 % [n=24]  $< 3$  mois) avaient reçu  $\geq 1$  dose d'emicizumab ; tous étaient de sexe masculin, avec un âge médian (intervalle) de 4,5

(0-11) mois. Parmi eux, 30 (55,6 %) étaient traités de façon minimale ( $\leq 5$  jours d'exposition avec des traitements liés à l'hémophilie c'est-à-dire du FVIII, du plasma, du cryoprécipité ou d'autres produits sanguins) avant l'étude, et 24 (44,4 %) n'étaient pas traités auparavant. La durée médiane (intervalle) du traitement par emicizumab était de 42,1 (1-60) semaines.

Aucun saignement justifiant un traitement n'a été signalé chez 77,8 % des participants (n=42), tandis que 42,6 % des participants (n=23) n'ont eu aucun saignement. Aucun effet indésirable n'a conduit à un retrait/modification/interruption du traitement. Aucun des 48 participants évaluable pour l'analyse d'immunogénicité n'a été testé positif pour les ADA (anti-drug antibodies). **Les résultats de cette analyse intermédiaire indiquent l'efficacité et confirment l'innocuité de l'emicizumab chez les nourrissons atteints d'HA sévère sans inhibiteurs du FVIII.**

## RÉFÉRENCE

1. Emicizumab Prophylaxis for the Treatment of Infants with Severe Hemophilia A without Factor VIII Inhibitors: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 7. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper157264.html>



Roche

Doing now what  
patients need next.

[www.roche.be](http://www.roche.be)



# INNOVATIONS 2022 EN NÉPHROLOGIE

Nous discutons les résultats négatifs d'un essai randomisé contrôlé de l'arrêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des sartans dans la maladie rénale chronique au stade G4 ou G5. Nous discutons ensuite les modalités d'initiation du traitement par dapagliflozine et finerenone dans la maladie rénale chronique. Enfin, nous revoyons les progrès récents dans le traitement de la néphropathie à IgA.

*Guillaume Fernandes, Yassin Akachar, Laura Labriola, Michel Jadoul, Nathalie Demoulin, Johann Morelle*

**MOTS-CLÉS** ► Maladie rénale chronique, albuminurie, néphropathie à IgA, inhibiteurs SGLT2, inhibiteurs du système rénine-angiotensine, dapagliflozine, empagliflozine, finerenone, nefeccon

## Innovations 2022 in Nephrology

We discuss the negative results of a randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers cessation in G4 or G5 stage chronic kidney disease. We next review the initiation modalities of dapagliflozine and finerenone in chronic kidney disease patients. Lastly, we review the recent therapeutic advances in IgA nephropathy treatment.

### KEY WORDS

Albuminuria, chronic kidney disease, IgA nephropathy, SGLT2-inhibitors, renin-angiotensin-system blockers, dapagliflozine, empagliflozine, finerenone, nefeccon

## SOMMAIRE

**Faut-il arrêter les inhibiteurs du système rénine angiotensine dans la maladie rénale chronique sévère (stade G4-G5) ?**

*Guillaume Fernandes, Laura Labriola*

**Prescription des nouveaux traitements néphroprotecteurs**

*Michel Jadoul, Nathalie Demoulin, Johann Morelle*

**Nouvelles thérapies dans la néphropathie à IgA**

*Yassin Akachar, Johann Morelle, Nathalie Demoulin*

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Néphrologie,  
B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. Michel Jadoul  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## Faut-il arrêter les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans la maladie rénale chronique sévère (stade G4-G5) ?

Guillaume Fernandes, Laura Labriola

### INTRODUCTION

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (iSRA) sont la pierre angulaire du traitement de la maladie rénale chronique (MRC) depuis environ 25 ans. Ils diminuent la pression artérielle et la protéinurie et ont démontré leur efficacité tant dans le ralentissement de la progression de la MRC, que la réduction du risque cardio-vasculaire, en particulier chez les patients hypertendus, diabétiques ou très protéinuriques.

Cependant, beaucoup de praticiens interrompent le traitement par iSRA quand le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue sous les 20-25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, redoutant les effets secondaires (notamment l'hyperkaliémie) et doutant d'obtenir un bénéfice sur l'évolution de la maladie rénale déjà avancée. Ceci est compréhensible quand on sait que les études des inhibiteurs du SRA au début des années 2000 ont inclus une grande majorité de patients avec une MRC de stade 1 à 3.

Il n'y a depuis lors que très peu de données sur l'effet de ces médicaments aux stades 4 et 5 et quelques observations ont même commencé à remettre en doute leur utilisation dans cette population. En 2022, l'étude STOP-ACE très attendue a apporté des informations importantes pour guider la gestion des iSRA dans la MRC sévère.

### ENVISAGER D'ARRÊTER LES iSRA DANS L'IRC AVANCÉE, POURQUOI ?

Les guidelines KDIGO de 2021 consacrées à l'hypertension dans la MRC recommandent de traiter par iSRA les patients avec une IRC de stade 1 à 4 (DFG >15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) et une albuminurie sévère (>300 mg/g, soit A3) (1). On ne retrouve donc pas de recommandation ni concernant l'introduction d'iSRA dans la MRC de stade 5 ni concernant leur arrêt éventuel surtout en cas d'hyperkaliémie malgré traitement médical, de symptômes urémiques importants ou d'hypotension (1,2). En 2016, une étude a rapporté que 46% des praticiens aux USA veulent arrêter l'iSRA lorsque l'eGFR descend sous les 20 ml/min (2).

En général, le traitement est interrompu dans l'optique d'améliorer la fonction rénale en supprimant les changements hémodynamiques liés à la prise d'iSRA. Il est effectivement bien admis que l'instauration d'un traitement par iSRA induit une majoration de la créatininémie qui peut atteindre jusqu'à 30% (2). Le petit gain de DFG à l'arrêt de l'iSRA pourrait permettre d'une

part de retarder la prise en dialyse et d'autre part de diminuer la vulnérabilité du patient à l'hyperkaliémie et aux épisodes d'insuffisance rénale aiguë (lors d'infections par exemple) qui sont souvent le point de bascule vers l'initiation de la dialyse. L'effet néphroprotecteur des iSRA pourrait donc être futile comparé à ces modifications hémodynamiques, en particulier chez des patients faiblement protéinuriques et polyvasculaires (2-4). C'est avec ces hypothèses en tête qu'en 2010, Ahmed *et coll.* (4) ont arrêté l'iSRA chez 52 patients avec une MRC sévère et ont pu observer prospectivement une augmentation significative du DFG de 16.4 à 26.2 ml/min à 12 mois. En 2021, une étude rétrospective sur une cohorte Suédoise de 10 254 patients avec un DFG <30 ml/min suivie pendant 5 ans a montré que l'arrêt de l'iSRA était associé à une diminution du risque absolu d'initiation de dialyse (27,9% contre 36,1%), au prix d'une augmentation de la mortalité (54,5% contre 40,9%) et du nombre d'événements cardio-vasculaires (59,5% contre 47,6%) (5).

Ces études ont bien évidemment les limites inhérentes à leur design et on retrouve dans la littérature quelques données plaidant à l'inverse pour la poursuite des iSRA. Une analyse post hoc de REIN (1997) et RENAAL (2002) avait effectivement rapporté que l'effet néphroprotecteur des iSRA n'était pas lié à la sévérité de l'insuffisance rénale chronique. En 2022, Nakayama *et coll.* ont montré en analysant rétrospectivement une cohorte de 334 patients ayant commencé la dialyse entre 2014 et 2021 que la prise d'un traitement par iSRA était associée à un risque moindre d'initiation non planifiée de dialyse (6).

Dans l'attente d'études plus robustes il était difficile de prendre position jusque tout récemment.

### L'ÉTUDE STOP-ACEi

STOP-ACEi est la première étude randomisée contrôlée à évaluer l'effet de l'arrêt du traitement par iSRA chez des patients avec une insuffisance rénale avancée. Un total de 411 patients provenant de 39 centres au Royaume-Uni, avec un eGFR <30 ml/min (médiane de 18 ml/min) ont, après tirage au sort, continué ou arrêté leur iSRA (1 pour 1) pris depuis au moins 6 mois. Un antihypertenseur d'une autre classe pouvait être utilisé dans le groupe « arrêt » pour atteindre une tension artérielle cible inférieure ou égale à 140/85 mmHg (7).

A 3 ans, Bandhari *et coll.* n'ont pas montré d'amélioration significative de l'eGFR (critère d'évaluation primaire) dans

le groupe ayant arrêté l'iSRA par rapport au groupe ayant continué le traitement (DFG moyen à 3 ans de 13.3 et 12.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> respectivement). Ceci est vrai dans tous les groupes préspecifiés, indépendamment de la présence ou non d'un diabète, du DFG, de l'âge ou de la protéinurie. Ils n'ont pas non plus montré de différence entre les 2 groupes pour l'incidence de la prise en dialyse, le nombre d'hospitalisations, la mortalité, le contrôle tensionnel ou la survenue d'effets secondaires majeurs (y compris hyperkaliémie) (critères d'évaluation secondaires). Cette étude ne confirme donc nullement l'hypothèse selon laquelle l'arrêt de l'iSRA apporterait un bénéfice dans l'IRC avancée. Notons que la puissance de l'étude était trop faible pour évaluer l'impact sur le risque cardiovasculaire.

## ALORS EN PRATIQUE ?

La décision d'interrompre ou non un traitement par iSRA dans la MRC aux stades 4 et 5 doit rester individualisée, en fonction notamment de la kaliémie, du profil tensionnel, de l'intensité de la protéinurie ou du profil de risque cardiovasculaire. Cependant, grâce à l'apport de STOP-ACEi il est raisonnable d'affirmer qu'il ne faut pas arrêter les iSRA par simple appréhension lorsque le DFG descend sous les 20 ml/min. Enfin, il n'y a toujours pas assez de données concernant les effets de l'instauration d'un iSRA chez les patients naïfs de ce traitement avec un DFG <15 ml/min. Ce choix doit donc continuer à être discuté au cas par cas.

## RÉFÉRENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99 (Suppl):S1–87
2. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, *et al.* Use of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:873–884.
3. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(1):233–239.
4. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El, Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3977–3982.
5. Fu EL, Evans M, Clase CM, *et al.* Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:424–435.
6. Nakayama T, Morimoto K, Uchiyama K, Kusahana E, Washida N, Azegami T, *et al.* Effects of renin-angiotensin system inhibitors on the incidence of unplanned dialysis. *Hypertens Res.* 2022;45(6):1018–1027.
7. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, *et al.* Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2022;387:2021–2032.

## Prescription des nouveaux traitements néphroprotecteurs

Michel Jadoul, Nathalie Demoulin, Johann Morelle

Les traitements néphroprotecteurs, qui ralentissent la progression de la maladie rénale chronique (MRC), se limitaient jusqu'il y a peu aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et aux sartans. Récemment, plusieurs molécules sont venues s'ajouter à l'arsenal thérapeutique (1). Nous avons déjà évoqué dans Louvain Médical les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (2) et la finerenone, un antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde (3). Dans cet article, nous résumons les résultats de l'étude EMPA-KIDNEY avec l'empagliflozine, les conclusions d'une grande méta-analyse consacrée à l'impact rénal et cardiovasculaire

des inhibiteurs SGLT2, et les modalités d'initiation de la dapagliflozine et de la finerenone chez les patients atteints de MRC.

Les résultats de l'étude EMPA-Kidney ont été publiés tout récemment (4). Cet essai randomisé contrôlé (empagliflozine 10 mg vs. placebo) a inclus 6609 patients atteints de MRC avec ou sans albuminurie. C'est la première fois que l'effet néphroprotecteur d'une gliflozine était étudié chez des patients sans albuminurie. Les critères d'inclusion étaient soit un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et un rapport albumine/créatinine urinaire  $\geq 200$  mg/g, soit un DFG entre

20 et 45 ml/1.73 m<sup>2</sup>, quel que soit le rapport albumine/créatinine urinaire. Les patients atteints de polykystose autosomique dominante, de diabète de type 1, porteurs d'une greffe de rein et sous immunosuppresseurs à haute dose étaient exclus. Seulement 46% des patients présentaient un diabète de type 2. Comparativement au groupe placebo, le risque d'atteindre le critère composite d'évaluation primaire de progression de la MRC ou décès cardiovasculaire a été réduit de 28% (p < 0.001) chez les patients recevant l'empagliflozine. Le bénéfice clinique était particulièrement net chez les patients albuminuriques. Le profil de tolérance et sécurité de la molécule s'est révélé excellent (4). Ces résultats confirment et étendent les résultats de l'étude DAPA-CKD, qui avait déjà montré le bénéfice néphroprotecteur de la dapagliflozine dans la MRC albuminurique, avec ou sans diabète.

Une méta-analyse récente a inclus 13 essais randomisés (dont EMPA-Kidney et DAPA-CKD) testant les inhibiteurs SGLT2 chez plus de 90.000 patients avec diabète, MRC et/ou insuffisance cardiaque. Elle confirme le bénéfice cardio et néphroprotecteur de ces molécules, indépendamment de la présence ou pas d'un diabète, du DFG et de la maladie rénale sous-jacente (5).

Sur base des résultats de DAPA-CKD, la dapagliflozine (Forxiga®) est remboursée depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2022 en Belgique dans l'indication MRC, et peut donc être initiée chez tout patient avec un DFG < 60 ml/min et un rapport albuminurie/créatininurie > 200 mg/g, avec ou sans diabète, en complément d'un traitement par IEC ou sartan. Sur base des données actuellement disponibles, il n'est pas recommandé de prescrire la dapagliflozine chez les patients avec polykystose rénale, ni chez ceux recevant de hautes doses d'immunosuppresseurs. La MRC étant très fréquente (>10% de la population), la demande de remboursement n'est pas réservée au néphrologue, et peut être introduite par un médecin généraliste ou spécialiste (cardiologue, endocrinologue interniste...). Il est par contre raisonnable de référer à la consultation de néphrologie les patients avec une albuminurie > 300 mg/g (ou une protéinurie > 500 mg/g) et/ou un DFG < 45 ml/min sans étiologie clairement identifiée, soient référés en néphrologie après initiation de dapagliflozine, ils ne devront généralement pas être revus, en tout cas fréquemment, en néphrologie, dès lors que leur DFG sera plus stable... Pour rappel, les autres indications qui doivent motiver une consultation, parfois urgente, chez le néphrologue incluent l'insuffisance rénale aiguë qui n'est pas d'origine pré-rénale (déshydratation); un déclin rapide de la fonction rénale; le syndrome néphrotique; une hématurie sans cause urologique ou d'étiologie incertaine. Le bilan initial comprendra systématiquement une biologie sanguine complète (dont la CRP), un sédiment urinaire, un échantillon d'urine avec dosage de l'albumine et de la créatinine, et une échographie des reins et voies urinaires.

L'initiation d'un traitement par inhibiteur SGLT2 sera très souvent suivie d'une chute du DFG de l'ordre de 3 à 4 ml/min, résultant d'une réduction de la pression intraglomérulaire. Cette chute attendue du DFG n'est donc pas une raison d'arrêter la molécule, ni de contrôler le DFG à court terme. Un contrôle périodique de routine 3 à 6 mois plus tard suffit, combiné à un examen d'urines pour apprécier la réduction de l'albuminurie. Par ailleurs, le potassium tend plutôt à diminuer légèrement sous inhibiteur SGLT2, alors qu'il monte sous IEC ou sartan. Le seul effet secondaire prévisible, quoique rare (1%), des inhibiteurs SGLT2 est une infection génitale mycotique, favorisée par la glucosurie, aisément traitable et qui ne requiert pas l'arrêt de la médication.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, la finerenone (Kérendia®), antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde, est disponible à titre néphroprotecteur. De par sa nature non-stéroïdienne, la finerenone entraîne beaucoup moins de gynécomastie que la spironolactone. La finerenone a été comparée à un placebo dans 2 grands essais cliniques, Figaro et Fidelio. La méta-analyse des données individuelles des patients inclus dans ces 2 essais a été publiée en 2022 sous le nom de Fidelity (6). Fidelity montre sans équivoque un bénéfice rénal et cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 inclus. Le risque du critère composite rénal est réduit de 23% (p=0.0002), tandis que le risque du critère composite cardiovasculaire est réduit de 14% (p=0.0018). Ces données sont à la base du remboursement de la finerenone dans l'indication de la MRC chez le patient avec diabète de type 2, un DFG entre 25 et 60 ml/min et une albuminurie (>300 mg/g, ou >30 mg/g avec rétinopathie), pourvu que la kaliémie soit ≤ 4.8 mmol/l. Bien que le risque d'hyperkaliémie soit nettement moindre qu'avec la spironolactone, il n'est pas nul et un suivi rapproché de la kaliémie est indiqué. Il convient de garder à l'esprit l'importance de conditions optimales de prélèvement et de transport pour éviter une hémolyse dans le tube, potentiellement responsable d'une fausse hyperkaliémie. Le plus simple sera d'obtenir la mesure de la kaliémie dans un laboratoire hospitalier dans ces cas précis.

La percée que représentent ces 2 nouvelles armes néphroprotectrices est dès à présent, sans surprise, reconnue par *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO), les recommandations mondiales de bonne pratique en néphrologie (7). Chez les diabétiques de type 2, les inhibiteurs SGLT2 sont la 2<sup>e</sup> arme, tout de suite après les IEC ou les sartans (7). Il ne fait pas de doute que la mise à jour des recommandations de prise en charge de la MRC inclura sous peu un inhibiteur SGLT2 en cas de MRC albuminurique, y compris en l'absence de diabète. La finerenone a également sa place, en complément des inhibiteurs SGLT2 pour réduire le risque cardiovasculaire et rénal chez les diabétiques de type 2 (7).

En conclusion, la MRC est fréquente, dangereuse et de plus en plus traitable. Il est donc essentiel que les patients susceptibles de bénéficier des nouvelles molécules (dapagliflozine, finerenone) soient identifiés et traités. Dans ce but, tout bilan de santé chez un sujet qui appartient à un des groupes à risque de MRC doit comporter outre une estimation du DFG et un examen d'urine, avec une évaluation du rapport albumine/créatinine urinaire. Les

groupes à risque comprennent les patients atteints de diabète, d'hypertension, de maladie cardiovasculaire (8), voire ceux âgés de plus de 50 à 60 ans, sous traitement néphrotoxique, avec histoire familiale de MRC, ou maladie systémique qui peut atteindre le rein (ex. lupus). Ce type de bilan est du ressort des médecins généralistes bien sûr, mais aussi des endocrinologues, des internistes et des cardiologues.

## RÉFÉRENCES

1. Oguz F, Demoulin N, Thissen JP, Jadoul M, Morelle J. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 to slow the progression of chronic kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2022; 77: 805-814.
2. Oguz F, Demoulin N, Jadoul M, Morelle J. Les inhibiteurs SGLT2 pour le traitement des maladies rénales chroniques: un effet majeur, au-delà du diabète! *Louvain Med.* 2021, février, 137-140.
3. Jadoul M, Gillion, Demoulin N, Morelle J. La finerenone, un nouveau médicament néphroprotecteur dans la maladie rénale chronique associée au diabète. *Louvain Med* 2022, février, 110-112.
4. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023; 388: 117-127.
5. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022; 400: 1788-1801.
6. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, *et al*; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. *Eur Heart J.* 2022; 43(6): 474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777
7. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, *et al*. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int.* 2022; 102(5): 990-999doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013.
8. Khan MS, Shahid I, Anker SD, Fonarow GC, Fudim M, Hall ME, Hernandez A, Morris AA, Shafi T, Weir MR, Zannad F, Bakris GL, Butler J. Albuminuria and heart failure: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81: 270-282.

## Nouvelles thérapies dans la néphropathie à IgA

Yassin Akachar, Johann Morelle, Nathalie Demoulin

La néphropathie à IgA est la glomérulonéphrite chronique primitive la plus fréquente dans le monde. Le diagnostic repose sur la biopsie rénale qui montre des dépôts d'immunoglobulines A et une prolifération cellulaire, témoignant d'une inflammation, dans le mésangium des glomérules. La maladie se manifeste le plus souvent entre 20 et 40 ans, par des épisodes d'hématurie macroscopique, la découverte fortuite d'une hématurie microscopique ou, plus rarement, par une insuffisance rénale rapidement progressive. La néphropathie à IgA est une cause importante de maladie rénale chronique,

et 30-40% des patients doivent avoir recours à la dialyse ou à une greffe rénale après 20 à 25 ans d'évolution. Les facteurs de mauvais pronostic incluent l'abondance de la protéinurie, une hypertension artérielle mal contrôlée et des lésions histologiques de chronicité.

La prise en charge de la néphropathie à IgA a pour but de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale. Jusqu'à présent, les thérapies disponibles efficaces étaient les mesures néphroprotectrices générales: traitement anti-protéinurique par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un sartan, optimisation du profil tensionnel et

mesures hygiéno-diététiques dont le régime pauvre en sel. En cas de protéinurie persistante (>0.75 à 1g/jour) après 3-6 mois de traitement anti-protéinurique, il était recommandé d'envisager l'inclusion dans un protocole d'étude, à défaut de traitement efficace bien établi (1).

L'année 2022 a vu la publication de plusieurs essais d'envergure qui auront un impact majeur sur la prise en charge de la néphropathie à IgA dans les années à venir. Dans cet article, nous revoyons les études de 2022 qui ont permis de clarifier la place des corticoïdes administrés par voie systémique, des corticoïdes à libération entérique, et des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dans la néphropathie à IgA.

La corticothérapie systémique orale a été proposée dans le passé mais les études ont montré une efficacité limitée, au prix d'effets secondaires importants. L'étude randomisée contrôlée STOP-IgAN a montré l'absence de bénéfice de la corticothérapie orale à 3 ans de suivi sur la réduction du risque de décès, d'arrivée en insuffisance rénale dite terminale ou de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) de >40% chez des patients avec néphropathie à IgA et protéinurie persistante. Le bénéfice potentiel de la corticothérapie systémique a été aussi étudié dans TESTING (2). Cinq-cent trois patients (95% asiatiques), atteints de néphropathie à IgA à haut risque de progression (protéinurie >1g/24h après 3 mois de traitement anti-protéinurique par IEC/sartan et DFG 20 à 120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ont reçu 6 à 9 mois de méthylprednisolone orale vs placebo. La dose initiale de méthylprednisolone était de 0.6 à 0.8 mg/kg/j pour les patients inclus dans l'étude entre 2012 et 2015. L'étude a été provisoirement interrompue en 2015 en raison du risque accru d'effets secondaires infectieux sérieux dans le groupe méthylprednisolone. L'étude a repris de 2017 à 2019, mais avec une dose réduite de méthylprednisolone (0.4 mg/kg/j). Après un suivi moyen de 4.2 ans, la méthylprednisolone a réduit le risque de progression rénale (diminution de >40% DFG, insuffisance rénale ou décès de cause rénale) de 37%, au prix d'effets secondaires sérieux plus fréquents (10.9% vs 2.8% dans le groupe placebo). Le bénéfice sur la progression rénale était similaire entre les patients ayant reçu des doses élevées vs modérées de méthylprednisolone orale mais les effets secondaires sérieux étaient nettement moindres dans le deuxième groupe (2). En pratique, les résultats de TESTING suggèrent qu'une corticothérapie systémique à doses modérées pourrait freiner la progression de la maladie (du moins dans une population asiatique), mais en considérant le risque accru d'effets secondaires.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la néphropathie à IgA a également permis le développement de thérapies plus ciblées. Le système lymphoïde de la muqueuse intestinale joue un rôle important dans la production des IgA1 hypogalactosylées qui se retrouvent dans les complexes immuns déposés au niveau du mésangium rénal. Le Nefecon, budésotide

à libération iléale, cible la zone iléale riche en plaques de Peyer, avec un passage systémique du budésotide de seulement 10%. L'étude randomisée contrôlée de phase 3 NeflgArd a inclus 199 patients avec un rapport protéinurie/créatininurie ≥0.8 g/g ou une protéinurie ≥1 g/24h malgré un traitement anti-protéinurique par IEC ou sartan de 3 mois, et un DFG entre 35-90 ml/min (3). Les patients ont reçu 9 mois de Nefecon 16 mg vs placebo. A 12 mois du début de l'étude (partie A de l'étude), le groupe recevant le Nefecon présentait une réduction de 48% de la protéinurie par rapport au groupe placebo (p<0.0001) et cet effet était présent dans les différents sous-groupes d'âge, de protéinurie et de DFG initial. La perte de fonction rénale était significativement moindre dans le groupe Nefecon par rapport au groupe placebo (perte de 0.17 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> vs 4.04 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, p=0.0014). Le profil de sécurité était acceptable, avec peu d'effets secondaires sérieux (2 dans chaque groupe), même si les effets secondaires associés aux glucocorticoïdes (tel que le diabète) étaient plus fréquents dans le groupe Nefecon (3). Les résultats à 24 mois (partie B) de l'étude NeflgArd, sont attendus prochainement. En raison des résultats très favorables sur la préservation de la fonction rénale et la diminution de la protéinurie, le Nefecon (Tarpeyo®) est le premier médicament approuvé par la Food and Drug Administration et l'agence Européenne du Médicament pour le traitement de la néphropathie à IgA à risque de progression rapide.

Les inhibiteurs SGLT2 (gliflozines) sont une autre classe de médicaments capables de ralentir la progression de la néphropathie à IgA. Chez les 270 patients avec néphropathie à IgA inclus dans l'étude DAPA-CKD, la prise de dapagliflozine 10 mg/j en plus du traitement par IEC ou sartan a permis de réduire la progression rénale (définie comme une réduction de ≥ 50% du DFG, l'arrivée en insuffisance rénale dite terminale ou la mortalité de cause cardiovasculaire ou rénale) de 71% par rapport au groupe placebo (4). Ces résultats ont été confirmés dans l'étude EMPA-KIDNEY. L'analyse du sous-groupe de 817 patients avec néphropathie à IgA a montré une réduction de 44% du risque de progression rénale sous empagliflozine 10 mg vs placebo (en plus de l'IEC ou sartan) (5). Une méta-analyse a montré que le risque de progression rénale est diminué de 51% lorsque les patients avec néphropathie à IgA de DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY sont analysés ensemble (6). La dapagliflozine (Forxiga®) est remboursée en Belgique depuis décembre 2022 chez les patients avec un DFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et un rapport albuminurie/créatininurie >200 mg/g, indépendamment de la présence ou non d'un diabète de type 2.

Enfin, les résultats des études de phase 3 avec d'autres thérapies ciblées conduites chez des patients avec néphropathie à IgA sont attendus. Ces thérapies testées sont l'atrasentan, un inhibiteur du récepteur à l'endothéline avec une activité anti-inflammatoire et anti-fibrotique; l'atacept, un inhibiteur des récepteurs BLYS et APRIL impliqués dans la voie de prolifération des

lymphocytes B et des plasmocytes; et les bloqueurs de la voie du complément, activée dans la néphropathie à IgA (7).

En conclusion, l'année 2022 a vu la publication d'essais cliniques importants dans la néphropathie à IgA. Les médecins en Belgique ont maintenant accès aux inhibiteurs SGLT2 dans les formes protéinuriques

(et DFG <60 ml/min par 1.73 m<sup>2</sup>) pour compléter le traitement néphroprotecteur classique, et probablement bientôt au Nefecon, le budésone à libération entérique, comme modulateur de la maladie. D'autres thérapies ciblées seront probablement également disponibles à moyen terme.

## RÉFÉRENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100(4S): S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021.
2. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H *et al.* Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327(19): 1888-1898. doi: 10.1001/jama.2022.5368.
3. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J *et al.* Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int.* 2023; 103(2):391-402. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.017.
4. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T *et al.* A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021; 100(1):215-224. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.033.
5. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Eng J Med.* 2023; 388: 117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
6. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022; 400(10365): 1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
7. Barratt J, Tumlin J, Suzuki Y, Kao A, Aydemir A, Pudota K, *et al.* Randomized Phase II JANUS Study of Atacicept in Patients With IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. *Kidney Int Rep.* 2022; 7(8):1831-1841. doi: 10.1016/j.ekir.2022.05.017.

# INNOVATIONS 2022 EN NEUROCHIRURGIE

---

L'année 2022 nous aura vu acquérir un bras robotisé neuronavigué (Stealth Autoguide de Medtronic) pour l'implantation des électrodes d'EEG invasif. Tel qu'estimé, celui-ci nous a permis de largement améliorer la précision de nos implantations et d'amener une meilleure sécurité pour nos patients.

*Vincent Joris, Patrice Finet, Christian Raftopoulos*

**MOTS-CLÉS** ▶ Épilepsie réfractaire, SEEG, robot

## Innovations 2022 in neurosurgery

"The year 2022 was the year of the acquisition of a neuronavigated robotic arm (Stealth Autoguide from Medtronic) for invasive electroencephalography implantation. As estimated, this robotic arm has allowed us to greatly improve the accuracy of our implantations and ensure better safety for our patients."

### KEY WORDS

Refractory epilepsy, SEEG, robot

## SOMMAIRE

---

**Le bras robotisé pour l'implantation d'EEG-invasif en épilepsie réfractaire**

## AFFILIATIONS

---

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Neurochirurgie, UCLouvain, B-1200 Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

---

Pr. Raftopoulos  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Neurochirurgie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
christian.raftopoulos@saintluc.uclouvain.be



## Le bras robotisé pour l'implantation d'EEG-invasif en épilepsie réfractaire

Comme nous l'annoncions il y a 1 an, le service de neurochirurgie a fait l'acquisition d'un bras robotisé et navigué : le Stealth Autoguide (Medtronic, figure 1). Cette technologie de dernière génération devait nous permettre d'augmenter notre précision lors de l'implantation de nos électrodes d'EEG invasif ou stéréo-encéphalographie (SEEG).

Avec un recul de 8 mois, nous avons opéré 7 patients et placé un total de 74 électrodes intraparenchymateuses. La déviation moyenne à la cible observée est de 1,81 mm (écart : 0-7,3 mm).

Ces résultats représentent, tel que nous l'avions estimé, une nette amélioration par rapport à notre précédent système d'implantation (Varioguide, Brainlab) où sur 11 patients et 94 électrodes implantées, nous avons une déviation moyenne à la cible de 4,06 mm (écart : 0,38 – 20,63 mm).

D'autres équipes ont publiés en 2022 les premiers résultats sur l'implantation d'électrodes intraparenchymateuses avec le Stealth Autoguide. Kojima & al<sup>1</sup> ont obtenus sur 17 électrodes (4 patients) une déviation de 3,59 mm tandis que la première étude sur le sujet réalisée par l'équipe de Los Angeles<sup>2</sup>, a montré une déviation de 4,67 mm à la cible sur 108 électrodes (9 patients).

La précision (pour l'analyse électrique) et la sécurité (en évitant les vaisseaux) ont toujours été au cœur de l'évaluation des différentes techniques d'implantation d'EEG invasif. En effet, cette technique est diagnostique et chaque complication est donc plus difficile à accepter. De plus, afin d'obtenir une information de qualité, un placement optimal des électrodes est indispensable afin d'analyser les cibles choisies par les épileptologues.

La réduction de plus de 50% de déviation liée à ce système, représente aussi un gain majeur de sécurité pour les patients et nous autorisent à implanter plus sereinement des zones réputées plus à risque telles que l'insula. Enfin, l'investigation de nouvelles cibles de grande complexité telles que le thalamus est proposée par certaines équipes<sup>3</sup> et nous engage donc à chercher toujours plus de précision.

Nos premiers résultats sont sensiblement meilleurs aux résultats rapportés à ce stade dans la littérature. Ceci peut s'expliquer par des différences de technique d'implantation et de méthodologie de mesure de déviation. Néanmoins, ces différences nous invitent à analyser plus en détails la précision de nos implantations afin de la comparer à ces études *princeps* pour identifier les différents facteurs influençant la déviation.

TABLEAU 1. Comparaison de la précision au niveau de la cible entre les 2 systèmes d'implantation de SEEG utilisés séquentiellement à St-Luc : le Varioguide (2019-2021) et le Stealth autoguide (2022)

Système d'implantation	Varioguide (ancien)	Stealth Autoguide (nouveau)
<b>N électrodes</b>	94	74
<b>Déviaton moyenne (mm)</b>	<b>4,06</b>	<b>1,81</b>
<b>Déviaton maximale (mm)</b>	20,63	7,3
<b>Déviaton minimale (mm)</b>	0,38	0
<b>Ecart-type (mm)</b>	2,5	1,24

FIGURE 1. Stealth Autoguide en position chirurgicale sur un modèle de tête



## RÉFÉRENCES

1. Kojima Y, Uda T, Kawashima T, *et al.* Primary Experiences with Robot-assisted Navigation-based Frameless Stereo-electroencephalography: Higher Accuracy than Neuronavigation-guided Manual Adjustment. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. Aug 15 2022;62(8):361-368. doi:10.2176/jns-nmc.2022-0010
2. Tay ASS, Menaker SA, Chan JL, Mamelak AN. Placement of Stereotactic Electroencephalography Depth Electrodes Using the Stealth Auto-guide Robotic System: Technical Methods and Initial Results. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. Apr 1 2022;22(4):e150-e157. doi:10.1227/ONS.0000000000000110
3. Gadot R, Korst G, Shofty B, Gavvala JR, Sheth SA. Thalamic stereoelectroencephalography in epilepsy surgery: a scoping literature review. *J Neurosurg*. Mar 11 2022:1-16. doi:10.3171/2022.1.JNS212613

# INNOVATIONS 2022

## EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE

Pour l'année 2022, le service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale s'est concentré sur le bien-être de nos patients dans toutes les disciplines de notre spécialité. Tout d'abord, nous avons eu le plaisir d'obtenir le remboursement des produits biologiques tant attendus pour le traitement des patients atteints d'une rhinosinusite chronique avec des polypes nasaux. Ces nouvelles thérapies sont capables d'aider un nombre substantiel de patients dont la maladie ne peut être contrôlée par les traitements médicaux et chirurgicaux habituels. Ensuite, nous avons pu analyser une série de plus de 250 patients qui ont été opérés d'une parotidectomie avec un neuromonitoring peropératoire. Nous avons constaté que la préservation de la fonction du nerf facial était significativement meilleure par rapport aux données précédemment rapportées sur les parotidectomies sans neuromonitoring. Enfin, dans le domaine de l'implantation cochléaire pour les patients atteints d'une déficience auditive sévère, nous préparons l'avenir. De nouvelles techniques ont été développées pour préserver l'audition résiduelle lors de l'introduction de l'implant dans la cochlée, comme la chirurgie robotique et l'électrocochléographie peropératoire. Ces techniques nous permettront d'augmenter les indications de l'implantation, ce qui conduira à un plus grand nombre de patients qui seront aidés par cette technologie qui change la vie.

*Valerie Hox, Caroline Huart, Philippe Rombaux, Caroline de Toeuf, Sandra Schmitz, Alexandre Biermans, William Renwart, Marc Hamoir, Monique Decat, Daniele Desiati, Anaïs Gregoire*

**MOTS-CLÉS** ► Parotidectomie, monitoring peropératoire nerf facial, rhinosinusite chronique, polyposé nasosinusienne, biothérapie, implant cochléaire, ElectroCochléographie peropératoire

### Innovations 2022 in Otorhinolaryngology

During 2022, the ENT department focused on the well-being of the patients in all sub-disciplines of our specialty. First, we were pleased to obtain reimbursement of long-awaited biological products for the treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. These new therapies are able to help a significant number of patients whose disease cannot be controlled by standard medical and surgical treatments. Second, we were able to review a series of more than 250 patients who underwent parotidectomy with intraoperative neuromonitoring. We found that preservation of facial nerve function was significantly better compared with previously reported data on parotidectomies without neuromonitoring. Finally, in the field of cochlear implantation for patients with severe hearing loss, we are currently preparing for the future. New techniques have been developed in order to maintain residual hearing during the implant's insertion into the cochlea, such as robotic surgery and intraoperative electrocochleography. These techniques will allow us to increase the indications for implantation, which will lead to more patients being able to benefit from this life-changing technology.

#### KEY WORDS

Parotidectomy, facial nerve intraoperative monitoring, chronic rhinosinusitis, nasosinus polyposis, biotherapy, cochlear implant, peroperative electrocochleography

### SOMMAIRE

**La biothérapie pour la rhinosinusite chronique avec des polypes nasaux**  
*Valerie Hox, Caroline Huart, Philippe Rombaux, Caroline de Toeuf*

**Depuis 2015, plus de 250 parotidectomies sous contrôle du nerf facial par neuro-monitoring ont été réalisées dans l'unité de chirurgie cervico-faciale du service d'Oto-Rhino-Laryngologie des Cliniques universitaires Saint-Luc**  
*Sandra Schmitz, Alexandre Biermans, William Renwart, Marc Hamoir*

**Implant cochléaire : notre défi !**

*Monique Decat, Daniele Desiati, Anaïs Gregoire*

### AFFILIATIONS

Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

### CORRESPONDANCE

Pr. Valérie HOX  
Service Oto-rhino-laryngologie – Rhinologie  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles,  
IREC/Pôle Pneu/ORL/Dermato  
Université Catholique de Louvain

## La biothérapie pour la rhinosinusite chronique avec des polypes nasaux

Valerie Hox, Caroline Huart, Philippe Rombaux, Caroline de Toeuf

L'année 2022 a changé la vie des patients souffrant d'une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (polypose nasale), ainsi que celle des médecins qui les traitent. L'arrivée des médicaments biologiques, déjà disponibles pour nos collègues pneumologues pour traiter l'asthme sévère, était très attendue par les ORL pour traiter les patients souffrant d'une polypose nasale sévère. La polypose nasale est une maladie respiratoire chronique fréquente, avec une prévalence européenne de 4%. Elle est caractérisée par la présence d'une obstruction nasale, de sécrétions nasales, de maux de tête et d'une perte d'odorat (1). Le traitement consiste en corticoïdes nasaux avec des courtes cures de stéroïdes oraux et, en cas d'échec, une chirurgie endoscopique des sinus. Cependant, malgré ces options thérapeutiques, environ 15 % de ces patients ne sont pas contrôlés et environ 20 % d'entre eux doivent être réopérés dans les 5 ans (2). La majorité des patients nécessitant une reprise chirurgicale sont également asthmatiques et présentent parfois une intolérance à l'aspirine et aux AINS (3). Leur inflammation des voies respiratoires est caractérisée par la présence de lymphocytes T helper 2 qui produisent des cytokines de type 2, telles que IL-4, IL-13 et IL-5. Ces cytokines activent les cellules B pour produire des IgE et attirent les éosinophiles (4). Au cours des dernières années, trois biothérapies ont été approuvées pour le traitement des polypes nasaux : un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE (omalizumab), un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5 (mepolizumab) et un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité commune des récepteurs pour l'IL-4/IL-13 (dupilumab) (5). Ils ont tous montré leur efficacité pour traiter les patients atteints de polypes nasaux sévères dans les études de phase III. Ils ont démontré une amélioration significative au niveau du contrôle des symptômes, de la taille des polypes nasaux et de la réduction du besoin de chirurgies et de cures de corticoïdes oraux (5).

En mars 2022, l'INAMI a approuvé le remboursement de la première biothérapie pour cette indication, l'omalizumab (Xolair®). Les critères de remboursement comprenaient la présence de polypes nasaux de grade IV, malgré des

antécédents de chirurgie des sinus chez les patients souffrant de rhinosinusite sévère. Ces patients doivent être atteints d'un asthme concomitant, nécessitant au moins une cure de corticoïdes oraux au cours des deux dernières années. Les taux d'IgE sont fixés entre 30 et 1500 kU/L et la fréquence et le nombre d'injections de Xolair® sont adaptés à ce taux d'IgE ainsi qu'au poids corporel du patient.

Trois mois plus tard, le gouvernement belge a approuvé le remboursement du deuxième médicament biologique, à savoir le mepolizumab (Nucala®). Pour ce médicament, les critères de prescription étaient beaucoup moins stricts : les patients symptomatiques présentant des polypes nasaux bilatéraux, malgré une histoire de chirurgie, devaient remplir trois des quatre critères suivants : un traitement par stéroïdes oraux au cours des deux années précédentes, un taux sérique d'éosinophiles supérieur à 300/ $\mu$ l, la présence d'un asthme concomitant et/ou une perte significative de l'odorat.

Ce décalage entre les critères de prescription des deux thérapies a encouragé la prescription du Nucala® par rapport à celle du Xolair® par la plupart des ORL belges. Néanmoins, les études de phase III ont montré une efficacité et une sécurité similaires pour les deux médicaments. Bien qu'il n'y ait pas d'études comparatives, des revues systématiques récentes suggèrent en fait une meilleure efficacité du troisième médicament biologique, le Dupilumab (Dupixent®) (5, 6). Il a également été démontré que chez les patients atteints de polypes qui ne répondaient pas au mepolizumab, le passage au Dupixent améliorerait significativement les symptômes (7). Jusqu'à présent, ce médicament n'est malheureusement toujours pas remboursé dans notre pays.

Actuellement, aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, nous avons mis 19 patients atteints de polypes sous omalizumab ou mepolizumab avec des résultats généralement bons pour la plupart de ceux-ci. L'efficacité et la sécurité de ces nouvelles thérapies seront évaluées dans le cadre d'un essai national multicentrique (RELIBIO) auquel les CUSL participent.

### RÉFÉRENCES

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
2. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2009;119(12):2459-65.
3. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):56-62.
4. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449-56 e4.

5. Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, Vogel Y, Rocha C, Sola I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy*. 2021;76(8):2337-53.
6. Chong LY, Pirochchai P, Sharp S, Snidvongs K, Webster KE, Philpott C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013513.
7. Bavaro N, Gakpo D, Mittal A, Bensko JC, Laidlaw TM, Buchheit KM. Efficacy of dupilumab in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease and previous inadequate response to anti-IL-5 or anti-IL-5/alpha in a real-world setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2910-2 e1.

## Depuis 2015, plus de 250 parotidectomies sous contrôle du nerf facial par neuro-monitoring ont été réalisées dans l'unité de chirurgie cervico-faciale du service d'Oto-Rhino-Laryngologie des Cliniques universitaires Saint-Luc

*Sandra Schmitz, Alexandre Biermans, William Renwart, Marc Hamoir*

La parotidectomie est une intervention chirurgicale habituellement réalisée dans le traitement chirurgical des tumeurs de la glande parotide ainsi que pour traiter les métastases ganglionnaires intra-parotidiennes des cancers cutanés (mélanomes, carcinomes à cellules de Merkel, carcinomes spinocellulaires situés au niveau de la face et du cou). L'intervention nécessite l'identification du tronc du nerf facial extra crânien ainsi que la dissection minutieuse de ses branches de division. La chirurgie a pour objectif la réalisation d'une résection complète de la tumeur permettant un contrôle local optimal tout en réduisant la morbidité essentiellement vis à vis du nerf facial (1).

Dans l'unité de chirurgie cervico-faciale du service d'Oto-Rhino-Laryngologie des Cliniques universitaires St Luc, le Prof Sandra Schmitz et son équipe pratiquent en routine la surveillance du nerf facial par neuro-monitoring au cours des parotidectomies depuis mars 2015. Auparavant, la surveillance peropératoire du nerf facial par neuro-monitoring n'était utilisée que dans les réinterventions et/ou lorsqu'une difficulté d'identification du nerf facial était prévue. Entre 2015 et 2022, 255 parotidectomies ont été réalisées sous neuro-monitoring du nerf facial.

Dans 74% des cas opérés, une tumeur bénigne a été diagnostiquée tandis que l'examen anatomopathologique a confirmé un diagnostic de cancer dans 26% des cas.

La classification House-Brackmann a été utilisée pour grader la fonction du nerf facial (2).

Si une discrète atteinte du nerf facial (grade II House-Brackmann) a été normalement constatée dans les premiers jours postopératoires chez près d'un patient

sur deux, celle-ci était naturellement plus fréquente lors d'interventions oncologiques plus lourdes avec évidemment ganglionnaire et lorsqu'une parotidectomie totale avec résection du lobe profond nécessitant une mobilisation complète du nerf facial était indiquée. Dans la grande majorité des cas d'atteinte légère, celle-ci régressait pour disparaître complètement endéans les 3 premières semaines suivant l'intervention. Actuellement, l'utilisation en routine du neuro-monitoring du nerf facial en chirurgie parotidienne réduit la durée de l'intervention et par conséquent le risque de parésie du nerf facial en postopératoire (3).

Depuis l'utilisation en routine du neuro-monitoring, une récupération complète de la fonction du nerf facial a été constatée chez 92%, 97% et 99% des patients après 3, 6, and 12 mois respectivement. Ces résultats sont supérieurs à ceux publiés précédemment sans neuro-monitoring (4,5). Dans notre expérience, une intervention plus limitée telle une parotidectomie partielle du lobe superficiel est suivie moins souvent d'une parésie du nerf facial en postopératoire immédiat. Dans la littérature, l'extension de la résection au niveau de la glande parotide est un facteur bien reconnu de risque plus élevé de parésie du nerf facial en période postopératoire (3-5).

En outre, le neuro-monitoring du nerf facial est utilisé avec succès dans d'autres interventions où une branche motrice du nerf facial, telle la branche marginale mandibulaire, est à risque : tumeurs de la glande sous maxillaire, adénites infectieuses (mycobactérie atypique), prélèvements des ganglions sentinelles au niveau de la loge sous mandibulaire ...

## RÉFÉRENCES

1. Shah, J.P.; Patel, S.G.; Singh, B. Salivary Glands. In Head and Neck Surgery and Oncology, 4th ed.; Shah, J.P., Ed.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2012; pp. 526–569.
2. House, J.W.; Brackmann, D.E. Facial Nerve Grading System. Otolaryngol. Neck Surg. 1985, 93, 146–147, doi:10.1177/019459988509300202.
3. Terlinden, N.; Hamoir, M.; Van Maanen, A.; Schmitz, S. Perioperative Complications after Parotidectomy Using a Standardized Grading Scale Classification System. Surgeries 2021, 2, 20–34. <https://doi.org/10.3390/surgeries2010003>
4. Mehle, M.E.; Kraus, D.H.; Wood, B.G.; Benninger, M.S.; Eliachar, I.; Levine, H.L.; Tucker, H.M.; Laveru, P. Facial nerve morbidity following parotid surgery for benign disease: The Cleveland clinic foundation experience. Laryngoscope 1993, 103, 386–388.
5. Guntinas-Lichius, O.; Klusmann, J.P.; Wittekindt, C.; Stennert, E. Parotidectomy for Benign Parotid Disease at a University Teaching Hospital: Outcome of 963 Operations. Laryngoscope 2006, 116, 534–540.

## Implant cochléaire : notre défi !

Monique Decat, Daniele Desiati, Anaïs Gregoire



Le premier implant cochléaire a été mis en place il y a plus de trente ans dans notre service.

Il était alors destiné à toute personne totalement sourde bilatéralement. Un appareil auditif est un amplificateur des sons mais lorsque le niveau est à zéro ... 1000 fois zéro reste zéro . C'est alors que se posait la question de la mise en place d'un implant cochléaire qui pourra directement stimuler les terminaisons nerveuses dans la cochlée.

Depuis lors, beaucoup de choses ont changé.

1. L'âge de l'opération : depuis le dépistage néonatal systématique, nous pouvons diagnostiquer une perte d'audition très tôt. Lorsque cette perte est tellement importante qu'un appareil auditif ne suffira pas, nous pouvons mettre en place un implant. Les plus jeunes bébés implantés ont environ 6 mois.

2. Les implants : actuellement, nous mettons en place 3 marques d'implant cochléaire. (Cochlear ® MedEl ® Advanced Bionics ® ). Les processeurs internes et externes ont évolué avec un meilleur traitement du son et une excellente connectivité répondant au monde actuel. Et surtout le porte électrode que l'on introduit dans la cochlée est beaucoup plus fin : 0.2 mm à 0.6 mm !
3. Les indications : (non exhaustives) actuellement la perte auditive ne doit plus être totale mais insuffisante pour être bien corrigée avec un appareil auditif : la perte moyenne sur 3 fréquences (500,1000,2000 ou 4000 Hz) doit être supérieure ou égale à 70 dB, le pic V du Bera doit être sup ou égal à 75 db et le score vocal inférieure ou égal à 50% à 70dB SPL. Il y a donc de plus en plus de patients qui sont opérés avec des restes auditifs sur les fréquences graves. Le chirurgien doit donc être le moins traumatisant possible en essayant de préserver une partie de la fonction cochléaire.

Ce sera notre défi pour l'avenir : insertion d'un implant cochléaire en préservant les restes auditifs. Pour cela nous allons réaliser des mesures peropératoires nous indiquant l'état du fonctionnement cochléaire (ElectroCochléographie peropératoire) en attendant la chirurgie robotisée.

## RÉFÉRENCES

1. Gendre A, Quinn S, Jones H, Hintze J, Simões-Franklin C, Walshe P, Viani L, Glynn F. National study of hearing preservation rates and outcomes after cochlear implantation in Ireland. *Cochlear Implants Int.* 2022 Sep;23(5):241-248. doi: 10.1080/14670100.2022.2061102. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35418277
2. Kant E, Jwair S, Thomeer HGXM. Hearing preservation in cochlear implant recipients: A cross-sectional cohort study. *Clin Otolaryngol.* 2022 May;47(3):495-499. doi: 10.1111/coa.13927. Epub 2022 Mar 15.
3. Shoman NM. Robotics and cochlear implant surgery: goals and developments. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Oct 1;30(5):314-319. doi: 10.1097/MOO.0000000000000837. PMID: 36036531 Review.
4. Buechner A, Bardt M, Haumann S, Geissler G, Salcher R, Lenarz T. Clinical experiences with intraoperative electrocochleography in cochlear implant recipients and its potential to reduce insertion trauma and improve postoperative hearing preservation. *PLoS One.* 2022 Apr 22;17(4):e0266077. doi: 10.1371/journal.pone.0266077. eCollection 2022.

# 4 EOSINOPHILIC DISEASES

## 1 NUCALA

### IN PRE-FILLED FORMS

NUCALA pharmaceutical forms	Public price [incl VAT]	Co-payment RVV/BIM	Active
pen & syringe: 1x1ml	€1.108,86	€8,00	€12,10
pen & syringe: 3x1ml	€3.306,26	€8,00	€12,10
syringe (40mg): 1x1ml	€449,63	€8,00	€12,10

## NUCALA

the first and only biologic in pre-filled form approved and reimbursed to treat:<sup>1,2</sup>

- 1 SEA
- 2 **NEW** CRSwNP
- 3 **NEW** EGPA
- 4 **NEW** HES

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older; as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control; as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory EGPA; as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled HES without an identifiable non-haematologic secondary cause.<sup>1</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. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen; EU/1/15/1043/003 1 pre-filled pen - EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) pre-filled pens (multipack) - Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/005 1 pre-filled syringe - EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) pre-filled syringes (multipack) - Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) pre-filled syringes (multipack). **Pharmacotherapeutic group:** Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DK09. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen: Each 1 ml pre-filled pen contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 1 ml pre-filled syringe contains 100 mg of mepolizumab. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each 0.4 mL pre-filled syringe contains 40 mg of mepolizumab. Mepolizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1 of the complete SPC. **Therapeutic indications:** Severe eosinophilic asthma: Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1 of the complete SPC). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): Nucala is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate disease control. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): Nucala is indicated as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with relapsing-remitting or refractory EGPA. Hypereosinophilic syndrome (HES): Nucala is indicated as an add-on treatment for adult patients with inadequately controlled hypereosinophilic syndrome without an identifiable non-haematologic secondary cause (see section 5.1 of the complete SPC). **Posology and method of administration:** Nucala should be prescribed by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe refractory eosinophilic asthma, CRSwNP, EGPA or HES. **Posology:** Severe eosinophilic asthma: Adults and adolescents aged 12 years and over: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old: The recommended dose of mepolizumab is 40 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be considered at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of control of exacerbations. CRSwNP: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. Consideration can be given to alternative treatments in patients who have shown no response after 24 weeks of treatment for CRSwNP. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 24 weeks. EGPA: Adults and adolescents aged 12 years and older: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. The posology of mepolizumab in children and adolescents aged 6 to 17 years old with EGPA was supported by modelling and simulation data (see section 5.2 of the complete SPC). Children aged 6 to 11 years old weighing ≥ 40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 200 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Children aged 6 to 11 years old weighing < 40 kg: The recommended dose of mepolizumab is 100 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and improvement of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of EGPA should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. HES: Adults: The recommended dose of mepolizumab is 300 mg administered subcutaneously once every 4 weeks. Nucala is intended for long-term treatment. The need for continued therapy should be reviewed at least on an annual basis as determined by physician assessment of the patient's disease severity and level of symptom control. Patients who develop life-threatening manifestations of HES should also be evaluated for the need for continued therapy, as Nucala has not been studied in this population. **Special populations:** Elderly patients: No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2 of the complete SPC). Renal and hepatic impairment: No dose adjustment is required in patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2 of the complete SPC). **Paediatric population:** Severe eosinophilic asthma: Children aged 6 to 11 years old: Nucala 100 mg powder for solution for injection and 40 mg solution for injection in pre-filled syringe are appropriate for administration to this population. Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen and 100 mg solution for injection in pre-filled syringe are not indicated for administration to this population. Children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children less than 6 years old have not yet been established. No data are available. CRSwNP in children less than 18 years old: The safety and efficacy in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available. EGPA in children less than 6 years old: The safety and efficacy of mepolizumab has not been established in children below the age of 6 years old. No data are available. HES in children aged less than 18 years old: The safety and efficacy of mepolizumab in children and adolescents aged less than 18 years old have not yet been established. Currently available data are described in sections "Undesirable effects", 5.1 and 5.2 of the complete SPC but no recommendation on a posology can be made. **Method of administration:** Nucala 100 mg solution for injection in pre-filled pen or pre-filled syringe: The pre-filled pen or pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala may be self-administered by the patient or administered by a caregiver if their healthcare professional determines that it is appropriate, and the patient or caregiver are trained in injection techniques. For children aged 6 to 11 years old, administration must be carried out by a healthcare professional or a trained caregiver. For self-administration the recommended injection sites are the abdomen or thigh. A caregiver can also inject Nucala into the upper arm. For doses which require more than one injection, it is recommended that each injection is administered at least 5 cm apart. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled pen or pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. Nucala 40 mg solution for injection in pre-filled syringe: The pre-filled syringe should be used for subcutaneous injection only. Nucala must be administered by a healthcare professional or a caregiver. It may be administered by a caregiver if a healthcare professional determines that it is appropriate, and the caregiver is trained in injection techniques. The recommended injection sites are the upper arm, abdomen or thigh. Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Nucala in a pre-filled syringe are provided in the instructions for use in the package leaflet. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **Special warnings and precautions for use:** **Traceability:** In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. **Asthma exacerbations:** Mepolizumab should not be used to treat acute asthma exacerbations. Asthma-related adverse symptoms or exacerbations may occur during treatment. Patients should be instructed to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment. **Corticosteroids:** Abrupt discontinuation of corticosteroids after initiation of mepolizumab therapy is not recommended. Reduction in corticosteroid doses, if required, should be gradual and performed under the supervision of a physician. **Hypersensitivity and administration-related reactions:** Acute and delayed systemic reactions, including hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis, urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension), have occurred following administration of mepolizumab. These reactions generally occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., typically within several days). These reactions may occur for the first time after a long duration of treatment (see section "Undesirable effects"). In the event of a hypersensitivity reaction, appropriate treatment as clinically indicated should be initiated. **Parasitic infections:** Eosinophils may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with pre-existing helminth infections should be treated before starting therapy. If patients become infected whilst receiving treatment with mepolizumab and do not respond to anti-helminth treatment, temporary discontinuation of therapy should be considered. **Organ threatening or life-threatening EGPA:** Nucala has not been studied in patients with organ threatening or life-threatening manifestations of EGPA (see section "Posology and method of administration"). **Life-threatening HES:** Nucala has not been studied in patients with life-threatening manifestations of HES (see section "Posology and method of administration"). **Excipients:** This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially "sodium-free". **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies in adult and adolescent patients with severe refractory eosinophilic asthma, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (20%), injection site reactions (8%) and back pain (6%). CRSwNP: In a placebo-controlled study in patients with CRSwNP, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (32%), injection site reactions (19%) and back pain (13%). Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of EGPA patients. In a placebo-controlled study in patients with HES, the most commonly reported adverse reactions during treatment were headache (13%), urinary tract infection (9%), injection site reactions and pyrexia (7% each). **Tabulated list of adverse reactions:** The table below presents the adverse reactions from placebo-controlled severe eosinophilic asthma studies from patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously (SC) (n=263), from a randomised, double-blind placebo-controlled 52-week study in patients with CRSwNP receiving mepolizumab 100 mg SC (n=206), in patients with EGPA receiving mepolizumab 300 mg SC (n=68), in a double-blind placebo-controlled 32-week study in patients with HES receiving mepolizumab 300 mg SC (n=54), and from spontaneous post-marketing reports. Safety data is also available from open-label extension studies in severe refractory eosinophilic asthma patients (n=998) treated for a median of 2.8 years (range 4 weeks to 4.5 years). The safety profile of mepolizumab in HES patients (n=102) enrolled in a 20-week open-label extension study was similar to the safety profile of patients in the pivotal placebo-controlled study. The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1000 to <1/100); rare (≥1/10000 to <1/1000); very rare (<1/10000); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **System Organ Class:** Infections and infestations. **Frequency:** Rare. **System Organ Class:** Nervous system disorders. **Adverse reactions:** Headache. **Frequency:** Very common. **System Organ Class:** Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. **Adverse reactions:** Nasal congestion. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** Gastrointestinal disorders. **Adverse reactions:** Abdominal pain upper. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** Skin and subcutaneous tissue disorders. **Adverse reactions:** Eczema. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** Musculoskeletal and connective tissue disorders. **Adverse reactions:** Back pain. **Frequency:** Common. **System Organ Class:** General disorders and administration site conditions. **Adverse reactions:** Administration-related reactions (systemic non allergic)\*\*\*; Local injection site reactions; Pyrexia. **Frequency:** Common. \*\*\* Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo in the severe eosinophilic asthma studies. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section "Special warnings and precautions for use". \*\* From spontaneous post-marketing reporting. \*\*\* The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration-related reactions from patients in the severe eosinophilic asthma studies were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in <1% of patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously. **Description of selected adverse reactions:** Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in CRSwNP: In the 52-week placebo-controlled study, systemic allergic (type I) hypersensitivity reactions were reported in 2 patients (<1%) in the group receiving mepolizumab 100 mg and in no patients in the placebo group. Other systemic reactions were reported by no patients in the group receiving mepolizumab 100 mg and in 1 patient (<1%) in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in EGPA: In the 52-week placebo-controlled study the percentage of patients who experienced systemic (allergic and nonallergic) reactions was 6% in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% in the placebo group. Systemic allergic/hypersensitivity reactions were reported by 4% of patients in the group receiving 300 mg of mepolizumab and 1% of patients in the placebo group. Systemic non-allergic reactions (angioedema) were reported by 1 (1%) patient in the group receiving 300 mg of mepolizumab and no patients in the placebo group. Systemic reactions, including hypersensitivity reactions, in HES: In the 32-week placebo-controlled study, 1 patient (2%) reported a systemic (other) reaction in the group receiving 300 mg of mepolizumab (multifocal skin reaction) and no patients in the placebo group. Local injection site reactions: Severe eosinophilic asthma: In placebo-controlled studies the incidence of local injection site reactions with mepolizumab 100 mg subcutaneous and placebo was 8% and 3%, respectively. These events were all non-serious, mild to moderate in intensity and the majority resolved within a few days. Local injection site reactions occurred mainly at the start of treatment and within the first 3 injections with fewer reports on subsequent injections. The most common manifestations reported with these events included pain, erythema, swelling, itching, and burning sensation. CRSwNP: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., erythema, pruritus) occurred in 2% of patients receiving mepolizumab 100 mg compared with <1% in patients receiving placebo. EGPA: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., pain, erythema, swelling) occurred at a rate of 15% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 13% in patients receiving placebo. HES: In the placebo-controlled study, local injection site reactions (e.g., burning, itching) occurred at a rate of 7% in patients receiving mepolizumab 300 mg compared with 4% in patients receiving placebo. **Paediatric population:** Severe eosinophilic asthma: Thirty-seven adolescents (aged 12-17) were enrolled in four placebo-controlled studies (25 mepolizumab treated intravenously or subcutaneously) of 24 to 52 weeks duration. Thirty-six paediatric patients (aged 6-11) received mepolizumab subcutaneously in an open-label study for 12 weeks. After a treatment interruption of 8 weeks, 30 of these patients, received mepolizumab for a further 52 weeks. The safety profile was similar to that seen in adults. No additional adverse reactions were identified. HES: Four adolescents aged 12 to 17 years were enrolled in the placebo-controlled study 200622, one adolescent received 300 mg of mepolizumab, and 3 adolescents received placebo for 32 weeks. All 4 adolescents continued into a 20-week open-label extension study 205203 (see section 5.1 of the complete SPC). **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - Division Vigilance - Boite Postale 97 - 1000 Brussels - Madou - Website: www.notifireneffetdesiderable.be - e-mail: adr@afmps.be; **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland. **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT:** 10/2022 (V07). **DELIVERY STATUS:** Medicinal product subject to medical prescription. **References:** 1. Nucala Smpc. 2. RIZIV/INAMA. Available on: https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplication/Public/n/Public/PublicSearch. (Last consulted: January 2023). **Abbreviations:** BIM, bénéficiaire d'intervention majeure; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; HES, hypereosinophilic syndrome; RVV, rechthebbende op verhoogde verzekeringsregioetomking; SEA, severe eosinophilic asthma.

**GSK**



# INNOVATIONS 2022 EN PNEUMOLOGIE

La médecine respiratoire se personnalise au gré d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux endotypes des pathologies pulmonaires, fréquentes (SAS, cancer bronchique, BPCO, asthme et allergies) ou plus rares (pathologies interstitielles diffuses, mucoviscidose), de manière complémentaire de soins plus génériques bénéficiant au plus grand nombre (tels que conseils d'éviction environnementale, exercice physique). Cet article décline ces concepts enthousiasmants dans les principales maladies respiratoires en y développant les avancées majeures en 2022.

*Charlotte Smetcoren, Gimbada Benny Mwenge, Thierry Pieters, Françoise Pirson, Gregory Reyckler, Giuseppe Liistro, Sophie Gohy, Antoine Froidure, Charles Pilette*

**MOTS-CLÉS** ► médecine personnalisée, maladies pulmonaires chroniques, revalidation

## Innovations during 2022 in pulmonology

Respiratory medicine is progressively becoming a personalized care due to a better understanding of the pathophysiological mechanisms underlying the endotypes of pulmonary diseases, either frequent (sleep apnea syndrome, lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and allergies) or rarer (interstitial lung diseases, cystic fibrosis), in addition to more generic care benefiting to most patients (e.g., environmental avoidance measures, physical exercise). This article describes those inspiring concepts applied to major respiratory diseases by presenting major advances made in 2022.

### KEY WORDS

Personalized medicine, chronic pulmonary diseases, revalidation

## SOMMAIRE

**Apnées obstructives liées sommeil : nouveaux traitements de type médicamenteux**

*Charlotte Smetcoren, Gimbada Benny Mwenge*

**L'immunothérapie dans le cancer du poumon : de plus en plus souvent, de plus en plus tôt**

*Thierry Pieters*

**Allergologie : le cannabis, source d'une vague de maladies allergiques potentiellement sévères**

*Françoise Pirson*

**Kinésithérapie respiratoire : nouveautés en mouvement**

*Gregory Reyckler*

**BPCO : les nouvelles recommandations internationales GOLD**

*Giuseppe Liistro*

**Maladies rares : ERN-LUNG**

*Sophie Gohy, Antoine Froidure*

**Asthme : l'ère des traitements ciblés et des interactions ORL-pneumologie**

*Charles Pilette*

## AFFILIATIONS

Service de pneumologie,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
UCLouvain, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr Charles Pilette  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de pneumologie,  
Avenue Hippocrate, 10  
B-1200 Bruxelles  
+ 32 (0)2 764 28 32  
charles.pilette@uclouvain.be

## Apnées obstructives liées sommeil : nouveaux traitements de type médicamenteux

Charlotte Smetcoren, Gimbada Benny Mwenge

Les traitements mécaniques de l'apnée obstructive du sommeil (AOS) (CPAP, ou orthèse d'avancée mandibulaire) sont limités par une observance faible. Les limites de la CPAP font des agents pharmacologiques un avantage car les médicaments sont plus facilement acceptables et constituent une option alternative pour les patients.

L'obésité est un facteur de risque de l'AOS chez 45 % des patients. Des essais randomisés ont évalué l'efficacité des traitements amaigrissants (Phentermine 15 mg + Topiramate 92 mg / Liraglutide) pendant 28 à 32 semaines respectivement, démontrant une réduction de l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) significative par rapport au placebo, attribué essentiellement à la perte de poids. Cependant ces dernières années, la littérature rapporte que la contribution de facteurs non anatomiques (endotypes, liés aux mécanismes sous-jacents) est nécessaire pour que l'apnée obstructive se développe chez au moins 70 % des patients (1). L'expansion de la thérapie pharmacologique non mécanique pour l'AOS peut ainsi constituer une option non invasive pour les patients.

Une stratégie consiste à augmenter le tonus musculaire dilateur des voies respiratoires supérieures pendant le sommeil. Une seule étude d'un jour d'administration a démontré qu'une dose d'atomoxétine-oxybutynine au coucher a réduit l'IAH de 63 % (-16 événements/h). D'autres études évaluant l'activation pharmacologique du noyau moteur hypoglosse pour l'apnée obstructive du sommeil sont en cours (2).

Environ 30 à 50 % des patients atteints AOS ont des seuils d'excitation cérébrale respiratoire bas, ce qui les rend sujets à des réveils nocturnes fréquents et prématurés, entraînant une fragmentation du sommeil, une instabilité respiratoire et une altération des muscles dilateurs des voies aériennes supérieures. Cependant les études montrent que bien que les benzodiazépines fonctionnent augmentant le seuil d'éveil chez des patients sélectionnés,

cet effet n'était pas systématiquement corrélé à l'amélioration de la sévérité de l'IAH (3).

Enfin, l'instabilité ventilatoire contribue à la pathogenèse du syndrome des apnées obstructives du sommeil chez 30 % des patients. Un individu ayant un contrôle ventilatoire instable présente des baisses périodiques de la commande respiratoire qui va diminuer l'activation des muscles dilateurs des voies respiratoires supérieures conduisant à une répétition d'événements respiratoires. L'anhydrase carbonique (AC) est un régulateur important de la ventilation, avec 15 isoformes différentes exprimées dans les tissus humains (e.a. reins, érythrocytes, ainsi que l'endothélium et chimiorécepteurs centraux/périphériques). En induisant une acidose métabolique rénale et d'autres effets complexes, les inhibiteurs de AC (IAC) tels que l'acétazolamide augmentent la ventilation, ce qui atténue les fluctuations de CO<sub>2</sub> et donc de la commande respiratoire. Les méta-analyses ont démontré par le passé une réduction de 38 % des IAH (-10 événements par heure), mais avec une grande variabilité interindividuelle.

Plus récemment, une des isoformes, le sulthiame, s'est avéré être un stimulant respiratoire plus efficace avec des effets plus constants et prononcés. Dans un essai de phase II, tous les sujets (68) atteints d'OSA modéré/sévère ont connu des réductions prononcées de l'IAH d'une ampleur similaire après 4 semaines de traitement (-20 événements/heure) (4). Notons qu'il est probable que cette bonne réponse du Sulthiame soit expliquée par les critères d'inclusion sélectionnant les patients atteints d'OSA modéré à sévère mais dont le BMI est inférieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, pouvant expliquer une contribution plus grande de la commande ventilatoire dans la pathogenèse de l'OSA. Une étude multicentrique de 12 semaines randomisée en double aveugle est actuellement ouverte aux CuSL qui évaluera également les bénéfices en termes de somnolence et de fonction cardio-vasculaire.

### RÉFÉRENCES

1. Walter T McNicholas. Obstructive Sleep Apnea: Focus on Pathophysiology *Adv Exp Med Biol.*2022;1384:31-42.
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03858751?cond=hypoglossal&draw=3&rank=20> ; <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03858751>
3. Enrique Arredondo ,Monica DeLeon , Ishimwe Masozera , Ladan Panahi , George Udeani , Nhan Tran , *et al.* Overview of the Role of Pharmacological Management of Obstructive Sleep Apnea *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(2): 225.
4. Hedner J, Stenlöf K, Zou D, Hoff E, Hansen C, Kuhn K, *et al.* A Randomized Controlled Clinical Trial Exploring Safety and Tolerability of Sulthiame in Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(12):1461-1469.

## L'immunothérapie dans le cancer du poumon : de plus en plus souvent, de plus en plus tôt

Thierry Pieters

Depuis 6 ans, l'immunothérapie par inhibition des points de contrôle PD-1/PD-L1 (ICI) a modifié complètement la prise en charge des cancers du poumon, principalement les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Dans les stades IV A ou B, métastatiques donc, en seconde puis en première ligne, l'ICI a permis une amélioration fondamentale du pronostic vital.

En 2022, les résultats de survie à 5 ans de deux études de phase 3 avec le pembrolizumab, un anti-PD1, en première ligne (pendant 2 années) en association avec la chimiothérapie (pour 4 cycles) (KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407, respectivement pour les CBNPC non-squameux et squameux sans altération EGFR ou ALK) ont été communiqués (1,2). Après un suivi respectif de 64.6 mois et 56.9 mois, la survie médiane est de 22 mois vs 10.6 mois (HR 0.60) et de 17.2 vs 11.5 mois (HR 0.61) par rapport à la chimiothérapie seule et la survie à 5 ans de 19.4 vs 11.3% et 18.4 vs 9.7%. Cela signifie qu'un patient sur 5 est toujours en vie après 5 années. Cela est d'autant plus admirable que le cross-over vers l'ICI dans le groupe de patients qui étaient dans le bras chimiothérapie seule était de 57.3 et 50.9% respectivement, soulignant l'importance de donner l'immunothérapie dès la première ligne.

Rapidement, l'intérêt pour l'ICI dans les stades plus précoces du CBNPC a été étudié. C'est notamment le cas pour les stades III A ou B pour lesquels le pronostic vital à 5 ans était figé depuis des décennies à 20-25%. Dans l'étude PACIFIC, le durvalumab, un anti-PD-L1, en traitement adjuvant pendant 1 an après une chimio-radiothérapie concomitante (cCRT) a permis pour la première fois d'améliorer ce constat. La survie sans progression médiane était de 16.9 mois vs 5.6 mois dans le groupe placebo, la survie médiane de 47.5 vs 29.1 mois et la survie à 5 ans est passée à 42.9% pour 33.4% dans le groupe placebo. En 2022, des données de vraie vie (real world) de 1399 patients recrutés dans 290 hôpitaux et 11 pays confirment ce changement de paradigme (3). La survie sans progression (PFS) est de 21.7 mois. La médiane de survie n'est pas encore atteinte. Cependant 71.2% des patients sont en vie à 2 ans. Donnée intéressante, 14.4% des patients ont reçu non pas une cCRT mais une chimio-radiothérapie séquentielle (sCRT). La cCRT n'est pas toujours réalisable pour des raisons propres au patient (fragilité) ou d'organisation des soins. La PFS médiane est numériquement supérieure avec la cCRT (23.7 vs 19.2 mois). Cependant, cette dernière valeur reste nettement supérieure à la PFS du groupe placebo dans l'étude PACIFIC. Une étude de ph3 est en cours pour confirmer

l'intérêt de la sCRT par rapport à la cCRT (PACIFIC-5 ; NCT3706690). Il se confirme aussi que l'immunothérapie sera d'autant plus bénéfique qu'elle est débutée au plus près de la fin de la radiothérapie. Dès lors, pourquoi ne pas se poser la question de l'intérêt de l'immunothérapie dès la cCRT ? C'est ce que fait l'étude de ph2 KEYNOTE-799 (NCT03631784) (4). Les données sont encore immatures. La PFS tourne autour de 30 mois. E taux de survie à 2 ans est de 64-71% selon les cohortes.

Actuellement, l'intérêt de l'ICI est évalué dans les CBNPC de stade II ou IIIA résecables. Pourquoi ? Ils représentent près d'un quart des patients et leur pronostic vital n'est que d'environ 50-60% à 5 ans. Le standard de soin actuel qu'est la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante n'apporte qu'un bénéfice de survie de 5%. Dans la pratique courante, même si la chimiothérapie adjuvante présente des avantages oncologiques, la majorité des centres utilisent la chimiothérapie adjuvante. Ce paradigme pourrait changer avec l'immunothérapie. Outre sa meilleure tolérance par rapport à la chimiothérapie, elle peut restaurer la fonction anti-tumorale des cellules T, améliorer le taux de résection, donner des informations sur la réponse au traitement et traiter les micro-métastases, et interagir avec la radiothérapie qui peut amplifier l'expression de PD-L1 et ainsi amorcer la réponse à l'immunothérapie.

En traitement adjuvant, IMpower010 est l'étude la plus marquante. Un total de 1280 patients au stade IB à IIIA opérés en résection complète (R0) a été randomisé entre atézolizumab, un anti-PD-L1, pendant 1 an vs placebo après chimiothérapie adjuvante. Pour les stades II et IIIA, la survie médiane sans récurrence (*disease-free survival* ; DFS) pour les exprimeurs de PD-L1  $\geq 1\%$  n'est pas atteinte (HR 0.64 ;  $p=0.00039$ ). Cet avantage est encore plus impressionnant lorsque le taux de PD-L1 est  $\geq 50\%$  (HR 0.43), ce qui a amené l'EMA et l'INAMI à approuver ce traitement à partir de ce seuil. Par contre, il n'y a pas de bénéfice chez les patients qui ont une mutation EGFR ou ALK. Cette année, une analyse intérimaire de survie a été communiquée (5). Après un suivi médian de 45 mois, une tendance pour une meilleure survie est observée chez les patients exprimant PD-L1  $\geq 1\%$  (HR {95%CI} : 0.71 {0.49-1.03}). À noter qu'une étude comparable avec pembrolizumab n'a pas montré de supériorité de survie parmi les patients exprimant PD-L1  $\geq 50\%$ . Aussi dans notre groupe, nous préférons attendre des données de survie globale (*overall survival* ; OS) et plus matures avant de proposer l'ICI en traitement adjuvant. D'autres études tentent de mieux cibler la population chirurgicale à risque de récurrence en étudiant l'ADN circulant

(ctDNA) (NCT04367311, NCT 02273375, NCT 04642469). L'idée est d'offrir un traitement adjuvant aux seuls patients chez qui du matériel génique circulant est retrouvé après la chirurgie.

En traitement néoadjuvant, l'étude de ph3 Checkmate-816 compare 3 cycles de nivolumab, un anti-PD1, en association à de la chimiothérapie à base d'un sel de platine à la chimiothérapie seule avant chirurgie de 358 patients au stade IB ou II (35%) à IIIA (6). Avec le nivolumab, 24% des patients présente une réponse complète pour 2.2% dans le bras comparateur (odds ratio 13.94) et la survie sans événement (*event-free survival* ; EFS) est de 31.6 mois vs 20.8 mois (HR 0.63). A la première analyse intérimaire,

l'HR pour le décès est de 0.57 et est non significatif. Petit bémol, seul 83.2% et 75.4% des patients qui reçoivent le traitement adjuvant sont finalement opérés. Un patient sur 4 ou 5 n'a donc pas été opéré alors que tous l'auraient été sans traitement néoadjuvant.

Le monde oncologique attend avec impatience dans ces deux à trois prochaines années la confirmation de l'intérêt de l'ICI dans les stades chirurgicaux ou localement avancés non opérés en association avec la CRT. Le mode d'administration de l'ICI est pour l'heure intraveineux. Des études sont en cours pour valider des injections sous-cutanées. D'autres tentent de combiner différents inhibiteurs de points de contrôle.

### RÉFÉRENCES

1. Garassino M *et al.* KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol.* 2022; 33 (suppl\_7): S448-S554. 10.1016/annonc/annonc1064.
2. Novello S *et al.* 5-year update from KEYNOTE-407: Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2022; 33 (suppl\_7): S448-S554. 10.1016/annonc/annonc1064.
3. Girard N *et al.* Treatment characteristics and real-world progression-free survival in patients with unresectable stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study. *J Thorac Oncol.* <https://doi.org/10.11016/j.jtho.2022.10.003>.
4. Reck M *et al.* 2 year update from KEYNOTE-799 : Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy (cCRT) for unresectable, locally advanced, stage III NSCLC. Presented at ASCO 2022 ; Abstract 8508.
5. Felip A *et al.* Impower: Updated Data of Phase III Trial of Adjuvant Atezolizumab vs BSC in Resected Stage IB-IIIa NSCLC After Adjuvant Chemotherapy. Presented at WCLC2022 ; Abstract PL03\_09.
6. Forde PM *et al.* Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022 ; 386 : 1973-1985.

## Allergologie : le cannabis, source d'une vague de maladies allergiques potentiellement sévères

Françoise Pirson

La population utilisant du cannabis à usage récréatif est en constante augmentation dans le monde (surtout pendant la phase de lock-down de la pandémie COVID 19). Dans la vague du « manger sain », les dérivés de chanvre et cannabis sont également proposés à la consommation (thé, graines, huile de chanvre ou cannabis et dérivés à base de cannabis). Or en Belgique, détenir ou cultiver du cannabis reste une infraction punissable. Il y a toutefois un certain laxisme dans les poursuites lorsque le détenteur est majeur et que la quantité détenue est  $\leq 3$  g, et s'il n'y a pas de circonstance aggravante ni trouble à l'ordre public. Les phytocannabinoides CBG-type, CBD-type, THC-type ou CBC-type sont présents en quantité significative dans le cannabis. Le THC a des propriétés psycho-actives, le cannabidiol (CBD, qui contient  $<0.2$  % THC) qui est

recherché pour ses effets relaxants est autorisé à la vente en Europe.

L'exposition et la sensibilisation allergique au cannabis peuvent survenir par voie respiratoire, cutanée, et/ou digestive. Les symptômes vont de la rhino-conjonctivite, toux, asthme à l'anaphylaxie alimentaire potentiellement sévère. Plusieurs allergènes ont été identifiés (Tableau 1), dont Can s 3 (une protéine de transfert lipidique). Celui-ci est un allergène majeur en Europe, responsable de réactions allergiques parfois sévères (surtout en présence de cofacteurs tels que l'effort physique, prise d'alcool ou AINS). Les aliments incriminés sont variés (fruits, légumes, céréales, vins, bières...) et contiennent des nsLTP (réaction croisée).

**TABLEAU 1. Allergènes connus du cannabis**

Allergène	Fonction
Can s 2	profiline
Can S 3	Protéine de transfert lipidique (nsLTP)
Can s 4	Oxygen-Evolving Enhancer Protein 2 (OEEP2)
Can s 5	PR-10 protéine
RuBisCO	Ribulose-1.5-biphosphate carboxylase-oxygenase
	Thaumatococcus-like protein

Ces patients peuvent également réagir avec le tabac ou le latex. On comprend donc que le patient peut consulter pour des troubles respiratoires mais aussi allergiques alimentaires multiples et encore des anaphylaxies. Il sera pourtant très difficile de faire le lien avec la consommation (ou exposition passive surtout chez l'enfant) de cannabis car le patient ne dévoilera pas toujours facilement une consommation de substance illicite.

Selon les recommandations récentes (1), l'outil le plus performant du diagnostic reste l'anamnèse fouillée, suivie d'une confirmation par tests cutanés (non standardisés) avec des extraits de feuilles, tiges ou graines de cannabis. Un dosage des IgE spécifiques du chanvre (ImmunoCAP® Thermofischer Scientific, Uppsala, Sweden) et tout récemment rCan s 3 sont disponibles uniquement dans le cadre de la recherche. Il faut interpréter avec prudence les

résultats, d'une part à cause de la sensibilisation croisée avec les pollens ou les nsLTP et, d'autre part, les Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD) qui peuvent donner de faux positifs. Retenons que la recherche de sIgE rPru p 3 (nsLTP de la pêche) ne permet pas de détecter systématiquement la présence d'une sensibilisation à Can s 3 (faux négatifs). Les tests cellulaires d'activation des basophiles ne sont pas disponibles en pratique courante.

Le seul traitement de l'allergie clinique au cannabis est aujourd'hui l'éviction. Pour ceux qui ont eu des réactions sévères avec le cannabis ou des réactions croisées alimentaires sérieuses, la prescription d'une trousse d'urgence avec auto-injecteurs d'adrénaline est requise. Il n'y a pas de traitement curatif. Cette allergie est persistante voire définitive, ce qui est d'autant plus regrettable pour les enfants victimes d'une exposition passive.

## RÉFÉRENCES

1. Skypala I, Bernstein J, Klimek L *et al.* Cannabis-related allergies: an international overview and consensus recommendations. *Allergy*. 2022 ;77(7):2038-52

## Kinésithérapie respiratoire : nouveautés en mouvement

Gregory Reychler

Plutôt que d'apporter de vraies nouveautés, 2022 aura plutôt été l'occasion d'enfoncer le clou ou des clous... L'exercice en tant que soin est sans conteste le sujet le plus « hot topic » en kinésithérapie. En effet, de nombreuses publications ont confirmé la faisabilité et l'intérêt des programmes d'exercice dans la prise en charge des patients respiratoires, initialement étudiés dans la BPCO. Si la BPCO a depuis longtemps contribué à placer la réadaptation pulmonaire sur la carte de la pneumologie, d'autres indications ont emboîté le pas. Le cancer pulmonaire en est le meilleur exemple, que ce soit en préopératoire avec une diminution du risque de

complications post-opératoires (1), durant le traitement de chimio-radiothérapie (2), de manière concomitante à une thérapie adjuvante (3), ou pour récupérer de la chirurgie (4). L'entraînement des muscles inspiratoires en préopératoire commence également à prendre de plus en plus de place dans l'arsenal thérapeutique pour ces patients (5).

La COVID-19 est restée un sujet d'actualité en 2022 même si les vraies nouveautés sont rares et les données éparses. Il apparaît néanmoins que pour les patients qui gardent des séquelles à moyen voire long terme, autrement dit les patients souffrant d'affection post-COVID selon la

définition de l'OMS, un programme d'exercices physiques s'avère une option intéressante avec des bénéfices sur la capacité fonctionnelle à l'exercice, la dyspnée et la fatigue, seul ou avec ajout d'un entraînement des muscles inspiratoires (6, 7) au vu de la dysfonction diaphragmatique démontrée chez certains de ces patients (8). Le relâchement du diaphragme peut sans doute aider aussi certains de ces patients. La télé-réhabilitation qui a subi un énorme coup de boost « grâce » à cette pandémie, a indéniablement un rôle à jouer dans cette prise en charge physique (9, 10) et elle occupera probablement une place de plus en plus importante dans le futur pneumologique pour d'autres pathologies respiratoires. Pour finir avec la COVID-19, il y a eu un vrai questionnement en lien avec la dissémination des particules et le risque de contamination, que ce soit en lien avec la respiration spontanée (et donc le port du masque), la toux ou les techniques aérosolisantes

(techniques de désencombrement, VNI, nébulisation). Les données sont encore insuffisantes pour conclure de manière exhaustive sur ce sujet mais il s'avère utile de prendre ceci en considération dans le futur.

Pour la kinésithérapie de désencombrement, un papier méthodologiquement intéressant a montré pour la première fois un bénéfice lié à l'utilisation régulière (3 mois) d'une technique à pression positive oscillante (Acapella®) chez des patients atteints de BPCO, alors que les dernières années, le désencombrement était un peu en perte de vitesse au niveau des recommandations, faute de preuves. Le bénéfice a été retrouvé au niveau de la toux, de la fatigue et de la qualité de vie mais aussi au niveau des exacerbations qui représentent un facteur de risque important de mortalité et un coût sociétal élevé (11).

## RÉFÉRENCES

1. Granger C, Cavalheri V. Preoperative exercise training for people with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD012020.
2. Borghetti P, Branz J, Volpi G, Pancera S, Burschi R, Bianchi LNC, *et al.* Home-based pulmonary rehabilitation in patients undergoing (chemo)radiation therapy for unresectable lung cancer: a prospective explorative study. *Radiol Med.* 2022;127(12):1322-32.
3. GilHerrero L, Courneya KS, McNeely ML, Castellanos M, Gonzalez Marquez AI, Pollan M, *et al.* Effects of a Clinical Exercise Program on Health-Related Fitness and Quality of Life in Spanish Cancer Patients Receiving Adjuvant Therapy. *Integr Cancer Ther.* 2022;21:15347354221141715.
4. Su XE, Hong WP, He HF, Lin S, Wu SH, Liu F, *et al.* Recent advances in postoperative pulmonary rehabilitation of patients with non-small cell lung cancer (Review). *Int J Oncol.* 2022;61(6).
5. Jones T, Fayle R. Letter to the editor referencing Effect of inspiratory muscle training associated or not to physical rehabilitation in preoperative anatomic pulmonary resection: a systemic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2022;31(1):66.
6. Del Corral T, Fabero-Garrido R, Plaza-Manzano G, Fernandez-de-Las-Penas C, Navarro-Santana M, Lopez-de-Uralde-Villanueva I. Home-based respiratory muscle training on quality of life and exercise tolerance in long-term post-COVID-19: Randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;66(1):101709.
7. Jimeno-Almazan A, Buendia-Romero A, Martinez-Cava A, Franco-Lopez F, Sanchez-Alcaraz BJ, Courel-Ibanez J, *et al.* Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise, and self-management recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial. *J Appl Physiol* (1985). 2023;134(1):95-104.
8. Boussuges A, Habert P, Chaumet G, Rouibah R, Delorme L, Menard A, *et al.* Diaphragm dysfunction after severe COVID-19: An ultrasound study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:949281.
9. Vieira A, Pinto A, Garcia B, Eid RAC, Mol CG, Nawa RK. Telerehabilitation improves physical function and reduces dyspnoea in people with COVID-19 and post-COVID-19 conditions: a systematic review. *J Physiother.* 2022;68(2):90-8.
10. Carpallo-Porcar B, Romo-Calvo L, Perez-Palomares S, Jimenez-Sanchez C, Herrero P, Brandin-de la Cruz N, *et al.* Efficacy of an asynchronous telerehabilitation program in post-COVID-19 patients: A protocol for a pilot randomized controlled trial. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270766.
11. Alghamdi SM, Alsulayyim AS, Alasmari AM, Philip KEJ, Buttery SC, Banya WAS, *et al.* Oscillatory positive expiratory pressure therapy in COPD (O-COPD): a randomised controlled trial. *Thorax.* 2023;78(2):136-43.

## BPCO : les nouvelles recommandations internationales GOLD

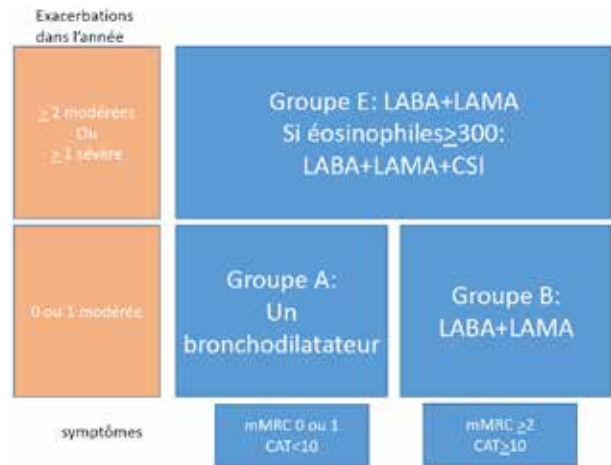
Giuseppe Liistro

L'actualité sur la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) concerne principalement les nouvelles recommandations internationales de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* ou GOLD (1). Cette organisation internationale vise à uniformiser le diagnostic et la prise en charge des patients BPCO en se basant sur des études cliniques de qualité. Ce sont des recommandations et non des directives, qui doivent donc être discutées localement pour leur éventuelle implémentation.

Commençons par la nouvelle définition de la BPCO elle-même : la BPCO est une maladie pulmonaire hétérogène caractérisée par des symptômes respiratoires (dyspnée, toux, expectorations) dus à des anomalies des voies respiratoires (bronchite, bronchiolite) et/ou des alvéoles (emphysème) qui entraînent une obstruction persistante, souvent progressive, du flux d'air. Cette définition repose toujours sur la spirométrie qui démontre un trouble ventilatoire obstructif peu ou pas réversible sous bronchodilatateurs.

La définition de l'exacerbation de la BPCO est également remaniée : une exacerbation de la BPCO est un événement caractérisé par une dyspnée et/ou une toux et expectorations qui s'aggravent pendant moins de 14 jours. Les exacerbations sont souvent associées à une augmentation de l'inflammation locale et systémique causée par les infections des voies respiratoires, la pollution ou d'autres agressions des poumons. Cette définition fait la différence entre une véritable exacerbation, limitée dans le temps, par rapport à une aggravation de la maladie.

Une autre mise à jour importante concerne la prise en charge pharmacologique initiale de la BPCO, qui se base sur le niveau de la dyspnée, la fréquence des exacerbations et du taux des éosinophiles sanguins (voir schéma). Les symptômes sont évalués par l'échelle mMRC (<https://www.inanutshell.ch/fr/calculateurs/echelle-de-dyspnee-mmrc/>) et par un questionnaire disponible en ligne, le CAT score (<https://www.mdcalc.com/calc/10161/copd-assessment-test-cat>). Le nombre d'exacerbations survenues au cours de l'année écoulée vont également entrer en ligne de compte si elles sont modérées ou sévères (nécessitant une hospitalisation).



LAMA : bronchodilatateur anticholinergique à longue durée d'action, LABA :  $\beta$ 2-mimétique à longue durée d'action et CSI : corticostéroïdes inhalés.

Il faut remarquer qu'il n'y a plus de place pour les corticoïdes inhalés (CSI) seuls. Dans le groupe A, le choix est libre pour le bronchodilatateur mais pour les autres groupes, les auteurs privilégient l'association fixe, c'est-à-dire dans un même dispositif de 2 agents bronchodilatateurs à longue durée d'action. En cas d'exacerbations fréquentes ou sévères, le corticostéroïde inhalé est associé, aussi dans le même dispositif vu le gain en termes d'efficacité. Les CSI doivent cependant être évités si les éosinophiles sanguins sont inférieurs à 100 éléments/ $\mu$ L, en cas de pneumonies à répétition ou d'infection à mycobactéries. Enfin, pour les patients du groupe E chez qui les CSI doivent être évités et qui présentent encore des exacerbations malgré l'association fixe LABA+LAMA, l'introduction de l'azithromycine (250 à 500 mg par jour, 3 fois par semaine pendant un an) peut se justifier, en tenant compte bien sûr des effets secondaires et contre-indications.

### RÉFÉRENCES

1. Guidelines GOLD : <https://goldcopd.org>.

## Maladies rares : ERN-LUNG

Sophie Gohy, Antoine Froidure

Le service de pneumologie a intégré l'ERN-LUNG (*European Reference Network for rare pulmonary diseases*) en janvier 2022, avec une reconnaissance spécifique pour les pathologies interstitielles et la mucoviscidose.

Concernant la mucoviscidose, l'année 2022 a été marquée par le remboursement en Belgique de l'association de 3 modulateurs du CFTR, l'elexacaftor, le tezacaftor et l'ivacaftor (Kaftrio®), dès 12 ans. Actuellement, 85.3% des patients belges possèdent une copie de la mutation F508del, qui est une prérogative pour l'accès au traitement (registre belge de la mucoviscidose 2019). Les données en vie réelle publiées cette année, grâce au remboursement plus précoce dans d'autres pays, montrent des effets très encourageants pour les patients. À côté des améliorations de la qualité de vie, de BMI et de l'état respiratoire (gain de fonction, réduction des exacerbations et du nombre d'antibiothérapies), déjà démontrées dans les études de phase 3 et 4, les symptômes gastro-intestinaux régressent (1). L'imagerie des sinus par scanner montre une réduction du score de Lund-Mackay (2), reflétant l'amélioration de l'atteinte des voies respiratoires supérieures. Le nombre de transplantations pulmonaires pour mucoviscidose a drastiquement diminué en France en 2020 et le nombre de patients sur le chemin de la greffe (référés ou en liste active) passait de 21.6% à 2%, seulement après 3 mois l'introduction du Kaftrio®. L'usage d'oxygène au long cours, d'alimentation entérale et de ventilation non invasive était réduit de 50%, 50% et 30% respectivement (3). La lourdeur des traitements pourra sans doute diminuer notamment concernant l'arrêt des nébulisations qui fluidifient les expectorations (4) et de nouveaux défis apparaîtront, liés entre autres à la prise de poids et au vieillissement de la population.

Dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses (PID), il faut surtout retenir deux événements à l'échelle nationale et internationale, respectivement : premièrement, le nintédanib (Ofev®), un antifibrosant utilisé comme traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique, est désormais remboursé en Belgique pour toutes les PID fibrosantes et progressives, sur base du scanner thoracique, de la clinique et de la fonction respiratoire. Cela concerne une proportion importante de patients souffrant notamment de PID associée à une connectivité, de pneumopathie d'hypersensibilité ou de fibrose dite « inclassifiable » (5). Ce traitement ralentit le déclin de la fonction respiratoire et diminue le risque d'exacerbation. Deuxièmement, le concept récent de PID fibrosante et progressive a été intégré dans la toute nouvelle classification des PID, qui renseigne sur la proportion attendue de PID fibrosante et progressive pour chaque entité clinique (6). Soulignons également la publication des recommandations européennes sur les cryobiopsies transbronchiques comme alternative à la biopsie chirurgicale dans le diagnostic des PID : les cryobiopsies, bien que fournissant un moins bon rendement diagnostique (82% vs 95%) sont plus sûres et grevées de moins de complications (7). Cette technique innovante est réalisée en routine aux Cliniques Saint-Luc depuis 2015. Enfin, la société européenne de pneumologie vient de publier son avis sur le diagnostic et la prise en charge des fibroses pulmonaires familiales (8), avec des propositions sur les panels de gènes à tester, les investigations complémentaires et le conseil génétique.

Toutes ces avancées contribuent à améliorer la prise en charge de nos patients souffrant de maladies pulmonaires rares, au sein des centres de référence.

### RÉFÉRENCES

- Schwarzenberg SJ, Vu PT, Skalland M, Hoffman LR, Pope C, Gelfond D, *et al.* Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: Report of promise-GI. *J Cyst Fibros.* 2022.
- Bec R, Reynaud-Gaubert M, Arnaud F, Naud R, Dufeu N, Di Bisceglie M, *et al.* Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: Early report. *Eur J Radiol.* 2022;154:110421.
- Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, *et al.* Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(1):64-73.
- Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, Donaldson SH, Riekert KA, Sawicki GS, *et al.* Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med.* 2022.
- Gagliardi M, Berg DV, Heylen CE, Koenig S, Hoton D, Tamirou F, *et al.* Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci Rep.* 2021;11(1):23988.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, *et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.



7. Korevaar DA, Colella S, Fally M, Camuset J, Colby TV, Hagemeyer L, *et al.* European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2022;60(5).
8. Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, Bonella F, Crestani B, Fabre A, *et al.* European Respiratory Society Statement on Familial Pulmonary Fibrosis. *Eur Respir J.* 2022.

## Asthme : l'ère des traitements ciblés et des interactions ORL-pneumologie

Charles Pilette

La médecine personnalisée se décline actuellement dans la plupart des maladies respiratoires chroniques ; l'asthme fut une des premières à en bénéficier avec l'approbation EMA/FDA du traitement anti-IgE par omalizumab en 2003 (AMM en Belgique en 2006) pour le traitement de l'asthme allergique sévère, avant les biologiques anti-interleukine (IL)-5 (mépilizumab remboursé en Belgique depuis 2016, benralizumab depuis 2018, et reslizumab depuis 2019) pour le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles. La première nouveauté de 2022 dans ce domaine fut l'extension des indications du mépolizumab (NUCALA<sup>®</sup>) et de l'omalizumab (XOLAIR<sup>®</sup>) à la rhino-sinusite chronique sévère avec polypes (CRSwNP) (1) ainsi que du mépolizumab à la granulomatose éosinophile avec polyangéite (EGPA, ou syndrome de Churg-Strauss) et au syndrome hyperéosinophile (SHE). En l'absence d'étude comparative directe, la décision d'une approche anti-IgE ou anti-IL-5 pour traiter l'asthme sévère peut être aidée par les données en vie réelle et l'intégration des facteurs prédictifs de réponse (âge d'apparition, éosinophiles, comorbidités comme la CRSwNP) observés dans ces études (2), ainsi que de la réponse constatée au cas par cas. Ces traitements permettent de limiter voire annihiler

le recours aux corticoïdes oraux pour traiter ces patients lors d'exacerbations voire en maintenance.

La seconde nouveauté fut le remboursement du vaccin allergénique d'ALK-Abello pour le traitement de l'asthme allergique aux acariens associé à une rhinite (Acarizax<sup>®</sup>) (3). Il s'agit d'une approche ciblée (sur l'allergie sous-jacente) de patients bien sélectionnés sur base d'une histoire clinique convaincante d'allergie aux acariens (confirmée par tests cutanés et/ou dosage des IgE spécifiques de *Dermatophagoides pteronyssinus* et *D. farinae*), avec asthme dont le contrôle reste partiel malgré un traitement de fond par corticoïde inhalé, associé à une rhinite allergique.

Ces évolutions thérapeutiques ont revigoré l'importance d'une collaboration efficace entre médecins ORL et pneumologues pour la prise en charge optimale des maladies respiratoires allergiques et/ou sévères (typiquement CRSwNP et asthme avec/sans hypersensibilité à l'aspirine, i.e. triade de Widal), au travers de discussions multidisciplinaires lors du diagnostic et du suivi de ces patients (4), pour lesquels l'arsenal thérapeutique Belge devrait bientôt s'enrichir du dupilumab (anticorps anti-IL-4R $\alpha$ ) et du tezepelumab (anticorps anti-TSLP) (5).

### RÉFÉRENCES

1. Bagnasco D, Canevari RF, Passalacqua G, Caminati M. The new indications for biologicals in type 2 diseases: perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022 Dec 1;22(6):402-408.
2. Pilette C, Canonica GW, Chaudhuri R, Chupp G, Lee FE, Lee JK, *et al.* REALITI-A Study: Real-World Oral Corticosteroid-Sparing Effect of Mepolizumab in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Oct;10(10):2646-2656.
3. Demoly P, Leroyer C, Serrano E, Le Maux A, Magnier G, Chartier A. The SQ HDM SLIT-Tablet is safe and well tolerated in patients with House Dust Mite allergic rhinitis with or without asthma: A "real-life" French study. *Clin Transl Allergy.* 2022 Mar;12(3):e12129.
4. Torretta S, De Corso E, Nava N, Fraccaroli F, Ferrucci SM, Settini S, *et al.* Proposal for a Structured Out-patient Clinic for Dupilumab Treatment in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the First Year of Treatment. *J Pers Med.* 2022 Oct 19;12(10):1734.
5. Nopsopon T, Lassiter G, Chen ML, Alexander GC, Keet C, Hong H, Akenroye A. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Dec 17;S0091-6749(22)02498-8.



# NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION  
DE CONTENUS SCIENTIFIQUES

## MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

## MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

## MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE : [INFO@CREMERCONSULTING.COM](mailto:INFO@CREMERCONSULTING.COM)

# INNOVATIONS 2022 EN PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

Deux volets cliniques sont évoqués cette année pour le Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile des Cliniques universitaires Saint-Luc. Ils traduisent les offres d'aide et de soins mises en place au regard de l'augmentation des situations de détresse psychique des enfants, des adolescents et de leur entourage. Le premier volet concerne le déploiement des activités du centre de référence des troubles du spectre de l'autisme, à savoir la mise en place d'un groupe de stimulation précoce pour les jeunes enfants en attente de diagnostic ainsi qu'un groupe de formation « parents » après le diagnostic. Le second est constitué par la consolidation du temps juridique au sein de l'équipe SOS-Enfants des Cliniques ; nous montrerons le bien-fondé et les apports de cette fonction spécifique dans les cas complexes de maltraitance infanto-juvénile.

*Stéphanie Mazzone<sup>1</sup>, Anne Wintgens<sup>2</sup>, Valentine d'Aspremont<sup>3</sup>, Adeline Hanzir<sup>4</sup>,  
Estelle Mousset<sup>5</sup>, Sophie Vanhalewyn<sup>6</sup>, Emmanuel de Becker<sup>7</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Autisme, groupe de parents, stimulation précoce - angoisse, juriste, maltraitance, soins

## Innovations 2022 in the field of Child and Youth Psychiatry

Two clinical aspects are discussed this year for the Child and Adolescent Psychiatry Service of the Cliniques universitaires Saint-Luc. They describe the help and care offers implemented to cope with the increase of mental distress situations of children, adolescents, and their families. The first part concerns the deployment of the reference center for Autism Spectrum Disorder, namely the establishment of an early stimulation group for young children awaiting diagnosis and a "parent training" group after diagnosis. The second part encompasses the consolidation of legal time within the SOS-Children team of the Clinics; where we will show the merits and contributions of this specific function in complex cases of child abuse.

### KEY WORDS

Autism, group of parents, early stimulation – anguish, healthcare, child abuse, lawyer

## SOMMAIRE

Pour introduire

L'apport des groupes dans l'accompagnement pre- et post-diagnostic d'un trouble du spectre de l'autisme

La consolidation du temps juridique dans l'équipe SOS-enfants

## AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc

1. Psychologue
2. Psychiatre Infanto-Juvénile, chef de clinique
3. Maccs, Psychiatrie Infanto-Juvénile
4. Logopède
5. Juriste
6. Chef du service de psychiatrie infanto-juvénile

## CORRESPONDANCE

Pr. Emmanuel de Becker  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Psychiatrie Infanto-Juvénile  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
emmanuel.debecker@uclouvain.be

## Pour introduire

Est-il nécessaire de rappeler combien depuis trois ans nos sociétés sont confrontées à un état de crise qui de sanitaire a touché bien d'autres dimensions et pans de nos fonctionnements (1). Un climat d'incertitudes infiltrantes entretient doutes et angoisses amenant nombre d'individus à vivre dans l'instantanéité, à éviter la projection dans le futur, à se focaliser dans une pensée opérationnelle, à se réfugier dans des conduites addictives quelles qu'elles soient (comme le travail !). Soyons toujours prudents avec les généralisations étant donné que certains se démarquent, parviennent à mobiliser leur assertivité, à déterminer une voie, certes parfois étroite, d'épanouissement personnel (2). À ce propos, ce ne sont pas les promoteurs de techniques de bien-être et de ressourcement qui manquent sur le marché...au risque parfois de renforcer une forme d'individualisme et d'auto-centration narcissique. Chacun et chacune tentent de définir au mieux ce qui leur convient dans leur propre trajectoire de vie.

En ce qui concerne la santé mentale des enfants et des adolescents, ces trois dernières années n'ont certainement pas amélioré la situation telle que nous la décrivions dans cette revue il y a un an (3). Que du contraire. De nombreux jeunes sont en souffrance psychique, relationnelle avec les diverses manifestations symptomatiques que nous connaissons en Psychiatrie Infanto-Juvenile. Les demandes d'interventions diagnostiques et thérapeutiques parvenant aux Cliniques proviennent des quatre coins du pays, avec des familles prêtes à passer trois fois plus de temps en transport qu'en consultation tant les

disponibilités locales font défaut. En conséquence, il n'est pas rare que la situation psychiatrique se détériore avec l'apparition de co-morbidité complexe quand ce n'est pas la nécessité d'un passage à l'Unité de crise.

Globalement conscientes de ces états de fait, nos autorités de tutelle ont pu libérer des moyens supplémentaires pour renforcer les services existants, soutenir les initiatives, quand bien même ils sont pour la plupart octroyés pour des durées limitées dans le temps. C'est ainsi qu'au début de l'été 2022, le Fédéral a lancé différents « chantiers » pour lesquels nous nous sommes manifestés, devant en priorité respecter le principe du travail en réseau et en enveloppe partenariale. En parallèle, suite à nos démarches lancées il y a de nombreuses années, au travail réalisé par notre centre de référence des troubles du spectre de l'autisme, des sources extérieures ont décidé d'allouer des moyens spécifiques pour des projets concernant les troubles du spectre de l'autisme (TSA).

Dans le cadre de cette contribution, nous mettons en exergue deux volets cliniques pour cette année 2022. Le premier volet concerne le déploiement des activités du centre de référence des TSA, à savoir la mise en place d'un groupe de stimulation précoce pour les jeunes enfants en attente de diagnostic ainsi qu'un groupe de formation « parents » après le diagnostic. Le second est constitué par la consolidation du temps juridique au sein de l'équipe SOS-Enfants des Cliniques ; nous montrerons le bien-fondé et les apports de cette fonction spécifique dans les cas complexes de maltraitance infanto-juvénile et plus particulièrement lors des placements protectionnels.

## RÉFÉRENCES

1. de Becker E. Les retentissements maltraitants de la crise du Covid-19 sur le jeune, *Acta Psychiatrica Belgica*, 2021, N° 1, Vol. 121, pp. 6-15.
2. de Becker E. L'enfant, la guerre, la mort, *Neurone*, 2022, Vol. 27, N° 3, pp. 37-42.
3. de Becker E., Drachman M., Pandémie, crise sanitaire, maltraitance infanto-juvénile, *L'Observatoire*, 105, Janvier 2021, pp. 73-77

## L'apport des groupes dans l'accompagnement pre- et post-diagnostic d'un trouble du spectre de l'autisme

Le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) est l'un des troubles neurodéveloppementaux les plus courants et sa prévalence ne fait qu'augmenter au cours des 20 dernières années. L'accompagnement des enfants avec

TSA et de leurs parents devient un problème de santé publique majeur. Au sein de notre Centre de référence des TSA des Cliniques universitaires Saint-Luc, nous sommes constamment en réflexion sur comment accompagner

et soutenir au mieux les enfants et leurs familles autour de la question du diagnostic qui est notre mission première. Cette question du diagnostic soulève deux préoccupations principales chez les parents : l'attente du diagnostic et la compréhension de leur enfant après ce diagnostic. En effet, les parents font face à un délai d'attente important. La période du diagnostic suscite beaucoup de questionnements chez les parents dont l'accompagnement le plus adéquat de leur enfant et le manque de place. Au sein de notre centre de référence, il nous tenait à cœur de pouvoir offrir des pistes de solutions pour répondre à ces deux préoccupations. C'est ainsi que grâce au soutien du Fonds Autisme de la Fondation Portray (1) et du Réseau bruxellois en santé mentale pour enfants et adolescents (Bru-Stars), nous avons pu mettre sur pieds deux projets permettant d'offrir aux parents et aux enfants un accompagnement pré et post-diagnostic. A savoir, un projet de stimulation précoce pour les jeunes enfants en attente de diagnostic et un groupe de formation parents après le diagnostic.

#### GRUPE DE STIMULATION PRÉCOCE

L'intérêt de la stimulation précoce dans l'autisme n'est plus à démontrer. De nombreuses études ont mis en évidence l'impact positif de l'intervention précoce sur le développement de l'enfant (2-5). De plus, les parents se sentent à la fois soulagés de ne plus être seuls dans la situation et soulagés que leur enfant soit pris en charge par des professionnels. Un des problèmes majeurs auquel nous sommes confrontés dans notre pratique quotidienne est la difficulté pour le jeune enfant d'intégrer une collectivité, que ce soit en enseignement ordinaire ou spécialisé, avec parfois le risque d'une déscolarisation. L'intérêt du travail de groupe est double. Premièrement, c'est de permettre à l'enfant de s'intégrer à un groupe de pairs et de vivre une expérience de groupe positive. Deuxièmement, c'est d'apprendre à l'enfant les règles qui régissent un groupe. Dès lors, nous proposons pour les jeunes enfants qui sont sur notre liste d'attente pour un bilan diagnostic TSA des séances de stimulation précoce en groupe. Nous privilégions les enfants qui n'ont aucune prise en charge ou qui sont déscolarisés.

Le groupe accueille 5-6 enfants de 2 ans et demi à 5 ans avec une suspicion de TSA. Selon les besoins, le groupe est encadré par deux psychologues, une logopède et une maccs en psychiatrie infanto-juvénile.

Chaque séance se déroule en quatre temps : l'accueil (rituel de début – chanson), le temps de travail en petits groupes, la clôture (rituel de clôture – chanson), le retour aux parents.

Les parents participent à un entretien avant le groupe pour mieux cibler les besoins de l'enfant et à la fin des huit séances pour expliquer l'évolution de l'enfant et donner des pistes pour la suite.

L'objectif principal est de soutenir le développement de l'enfant à travers le jeu. Nous travaillons prioritairement :

- Les bases de la communication (imitation, contact visuel, attention conjointe,...);
- L'ouverture aux autres ;
- Le partage et l'échange ;
- La compréhension et le respect des consignes ;
- Le rythme d'activités comme à l'école.

#### GRUPE DE FORMATION PARENTS

Le diagnostic de TSA vient bouleverser les parents et la dynamique familiale. Les parents sont en manque de repères face à leur enfant au mode de fonctionnement différent. Ils sont en demande de conseils et d'une meilleure compréhension de leur enfant. En effet, l'étude de Cappe et Poirier (6) sur les besoins des parents d'enfants ayant un TSA montre que l'accompagnement et le soutien des professionnels à des moments charnières où ils doivent prendre des décisions concernant leur enfant font partie des besoins principaux. La période qui suit le diagnostic est très certainement une de ces périodes charnières lors de laquelle les parents se questionnent souvent quant au fonctionnement, à la prise en charge, la scolarisation et l'éducation de leur enfant. C'est ainsi que dans les suites du diagnostic au centre de référence des TSA des Cliniques universitaires Saint-Luc, nous organisons des sessions de formation pour les parents. En effet, Plusieurs études ont mis en évidence un effet bénéfique des formations parents permettant ainsi d'augmenter les connaissances sur le TSA (7), de diminuer le stress parental (8-10) d'augmenter la qualité de vie de la famille (10-12,11) et d'augmenter le sentiment de compétences parentales (12).

Concrètement, à la suite du diagnostic, nous proposons aux parents de participer aux groupes d'accompagnement. Les groupes sont ouverts aux couples ou à un des deux parents. Afin d'avoir une certaine homogénéité, ces groupes visent les parents dont l'enfant est âgé entre 3 et 7 ans. Nous proposons 7 séances de groupes de 2h30. Les séances sont encadrées par des pédopsychiatres, psychologues, logopèdes et kinésithérapeute selon la thématique abordée. Chaque professionnel apporte ainsi aux parents l'expertise de sa fonction. Les séances sont consacrées à différentes thématiques dont les caractéristiques autistiques, l'alimentation, le sommeil, la communication, l'importance des supports visuels, le jeu avec l'enfant, les émotions, les règles sociales,... Ces sessions de formation ont pour objectifs une meilleure compréhension de l'autisme de leur enfant ainsi que de son impact dans la vie quotidienne. Chaque session s'organise autour d'un apport théorique et pratique. Les parents créent et repartent avec des outils qu'ils peuvent directement utiliser dans leur vie quotidienne.

## SUITE DES PROJETS

Afin d'évaluer objectivement l'apport de ces projets auprès de l'enfant et de sa famille, deux projets d'études sont prévus :

- Évaluation de l'impact des groupes de stimulation précoce sur le développement de l'enfant : des mesures évaluant le développement cognitif et communicatif précoce seront proposées aux enfants avant et après les huit séances de groupes. Cette étude est en cours de construction.
- Évaluation de l'efficacité de groupes d'accompagnement de parents post-diagnostic d'un Trouble du spectre de l'autisme chez leur enfant : le but de cette étude est d'analyser l'effet des séances de groupe de formation – parents sur leur compréhension de l'autisme, sur le stress parental,

leur qualité de vie et le sentiment de compétences parentales et ce afin de pouvoir ajuster les formations futures.

Dans la continuité de ces projets, nous aimerions également dans l'avenir mettre sur pieds des groupes de paroles pour les fratries pour permettre aux frères et sœurs d'avoir un espace de parole et de pouvoir rencontrer d'autres enfants qui vivent la même situation. De plus, il serait également intéressant de créer un groupe d'accompagnement pour les parents d'adolescents TSA. En effet, comme pour tout jeune, l'adolescent TSA et ses parents sont confrontés à de nouveaux défis qui suscitent chez les parents de nouvelles questions.

## RÉFÉRENCES

1. Fondation Portray : [www.fondation-portray.be](http://www.fondation-portray.be)
2. Guralnick, M. J. (1997). *The effectiveness of early intervention*. Baltimore : Paul H. Brookes.
3. Anderson, S. R., & Romanczyck, R. (1999). Early intervention for young children with autism : Continuum-based behavioral models. *The Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps*, 24, 162-173.
4. Lord, C., Bristol, M. M. & Schopler, E. (1993). Early intervention for children with autism and related developmental disorders. In E. Schopler, M. E. Van Bourgondien, & M. M. Bristol, *Preschool issues in autism* (pp. 199-221). New York et Londres : Plenum Press.
5. Ozonoff, S., & Cathcart, K. (1998). Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 25-32.
6. Cappe, E. & Poirier, N. (2016). Les besoins exprimés par les parents d'enfants ayant un TSA : une étude exploratoire franco-québécoise. *Annales Médico-Psychologiques*, 174, 639-643.
7. Ilg, Jebrane, Dutray, Wolgensinger, Rousseau, Paquet & Clément, 2017. Evaluation d'un programme francophone de formation aux habiletés parentales dans le cadre des troubles du spectre de l'autisme auprès d'un groupe pilote, *Annales médico-psychologiques*, 175, 430-435.
8. Roberts et al., 2011. A randomised controlled trial of two early intervention programs for young children with autism: Centre-based with parent program and home-based, *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 4, 1553-1566.
9. Rattaz, Alcaraz-Darrou, Baghdadi, 2016. Évaluation des effets d'un groupe d'accompagnement parental sur le stress et la qualité de vie après l'annonce du diagnostic de Trouble du Spectre Autistique (TSA) chez leur enfant, *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 174, 8, 644-650.
10. Lichtlé, Downes, Engelberg & Cappe, 2020. The Effects of Parent Training Programs on the Quality of Life and Stress Levels of Parents Raising a Child with Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review of the Literature, *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 7, 242-262.
11. Derguy, Poumeyreau, Singault & M'bailara, 2020. Un programme d'éducation thérapeutique destiné à des parents d'enfant avec un TSA : résultats préliminaires concernant l'efficacité du programme ETAP, *L'Encéphale*, 44, 421-428.
12. Keen, Couzens, Muspratt & Rodger, 2010. The effects of a parent-focused intervention for children with a recent diagnosis of autism spectrum disorder on parenting stress and competence, *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4, 2, 229-241.

Evoquons succinctement les principaux arguments qui nous ont amenés à consolider le temps de la juriste à 0,8 équivalent temps plein, en soulignant quelques aspects de la clinique de l'équipe SOS-Enfants des Cliniques Saint-Luc (1). Nous rappelions l'an dernier dans cette même revue les principales missions d'une telle équipe spécialisée dont la pluridisciplinarité et la fonctionnalité sont uniques en Europe, constituant une valeur ajoutée à un hôpital général.

Qu'elle soit intra ou extra-familiale, de nature physique, sexuelle, psychologique, la maltraitance infanto-juvénile demeure une problématique complexe impliquant les domaines individuels, familiaux, collectifs, sociétaux. En écho, sa compréhension et sa prise en charge demandent une considération logique, rationnelle, des versants social, juridique, psychologique, médical de chaque situation. Soulignons que ces situations, trop fréquentes, sont particulièrement déconcertantes, déroutantes voire illogiques pour les cliniciens. Leur côté confrontant l'est d'autant que les réponses du « terrain » et des divers cadres d'intervention possibles sont multiples et parfois contradictoires. Elles sont aussi sources d'éventuelles confusions avec, pour conséquence, le risque de l'apparition d'un processus de « traumatisme secondaire » pour le jeune concerné et d'embarras pour le professionnel. Soulignons combien la perplexité devant un « cas » génère chez la plupart des soignants frustration et malaise.

Concrètement, pour des raisons de maltraitance physique, de grave négligence ou de contexte familial inquiétant, des enfants doivent être éloignés de leur milieu familial. Dans certains cas, l'urgence est évidente. A Bruxelles, en vertu de l'ordonnance du 29 avril 2004, ces enfants peuvent être confiés à un centre d'hébergement agréé par l'Aide à la jeunesse (2). L'ordonnance ne prévoit pas spécifiquement le placement d'un enfant dans un hôpital tel que les Cliniques Saint-Luc, mais vu le manque de place en lieux d'accueil adaptés, les magistrats n'ont régulièrement pas d'autre choix. Soulignons que l'hôpital constitue un lieu adéquat dans un premier temps pour le jeune afin de réaliser entre autres un nécessaire bilan de santé global.

Dès qu'un enfant ou un adolescent est hospitalisé aux Cliniques Saint-Luc sur base d'une ordonnance d'un magistrat, l'équipe SOS-Enfants de Saint-Luc intervient. Notre mission est de rencontrer le jeune et de faire une première évaluation de la crise qu'il traverse. Outre une estimation de la maltraitance comme telle, il s'agit d'apprécier les répercussions de celle-ci sur les différents pans de sa santé, d'appréhender ses besoins ainsi que ses

capacités et ressources. Dès les premiers contacts, nous assurons également le suivi du dossier en établissant des liens soutenus avec les instances extérieures responsables du placement (TJ, SAJ ou SPJ). Nous veillons à les sensibiliser aux difficultés rencontrées par les unités de soins qui assurent l'hospitalisation et à activer les recherches pour la réorientation. Est-il en effet nécessaire de rappeler le manque crucial de lieux d'accueil adaptés pour ces situations en relevant le fait que les instances extérieures ont tendance à considérer l'enfant en sécurité étant donné qu'il est à l'hôpital et qu'il nous faut dès lors insister pour rapidement activer la réorientation ? Soyons conscients que certains jeunes hospitalisés sur mesure de placement mettent en difficulté le bon fonctionnement des unités de pédiatrie. Dès lors que nous sommes missionnés pour un bilan psycho-médico-social d'un jeune, nous rencontrons chaque membre de sa famille, et toute personne ou professionnel de son milieu de vie.

A côté de l'hospitalisation en urgence sur mesure de placement, il arrive également que l'équipe SOS-Enfants soit interpellée par un collègue médecin des Cliniques pour un enfant hospitalisé en pédiatrie. Dans le processus d'un diagnostic différentiel, un volet de maltraitance (quelle qu'en soit la nature) peut être mis à l'avant-plan... ou du moins une suspicion. La concertation entre Services peut conduire, le cas échéant, à une mesure de placement protectionnelle avec bilan complémentaire réalisé par SOS-Enfants.

Quoi qu'il en soit, si l'hospitalisation représente, avec l'expérience, un temps et un cadre très précieux, si celle-ci perdure, apparaissent indubitablement des effets dommageables, tant pour le jeune, son entourage que pour les équipes soignantes.

En général, dans toute intervention, nous sommes confrontés à des tensions paradoxales entre le devoir de protection, l'obligation de soins et la pression des Unités de pédiatrie. Il est vrai également que les différentes équipes soignantes, dont l'équipe SOS-Enfants, travaillent dans des temporalités spécifiques. En d'autres termes, si les Unités de pédiatrie assurent les soins « H24 », l'équipe SOS-Enfants dispose d'équivalents temps plein uniquement pour des interventions de journée et en semaine (quand bien même les superviseurs pédopsychiatres de garde répondent aux appels d'urgence).

Ceci étant, la juriste est quotidiennement sollicitée pour les aspects légaux et la complexité des aspects du cadre de l'intervention, voire de l'hospitalisation. Concrètement, par exemple, une ordonnance de placement peut-être plus ou moins précise. Parfois le juge autorise des contacts

du jeune avec sa famille, parfois cette mesure est interdite ; dans certains cas, le jeune est autorisé à fréquenter son école, ou à suivre des stages extérieurs, mais ce n'est pas systématique.

Ainsi, les Cliniques ne constituent point un lieu de vie adéquat à long terme pour un jeune qui ne nécessite pas de soins spécialisés sur le plan pédiatrique (ce n'est pas toujours le cas, comme par exemple pour les bébés secoués). Un placement de plusieurs semaines voire plusieurs mois, peut enclencher ce qu'on appelle de la « maltraitance institutionnelle » que nous avons décrite par ailleurs (3).

Au sein de l'enveloppe partenariale qui accompagne le placement et l'hospitalisation, se retrouvent les collègues de l'école « l'Escalier » qui offrent un encadrement précieux pour les jeunes en âge d'être scolarisés.

Au-delà de ces considérations cliniques, nous poursuivons la sensibilisation des autorités politiques à cette problématique complexe afin qu'ils dégagent des réponses adéquates pour les volets de la réorientation en redynamisant une trajectoire de soins efficace pour le jeune concerné.

Dans ce paysage, il apparaît évident que la juriste assure une fonction essentielle. Rappelons qu'elle fait partie intégrante de l'équipe SOS-Enfants, équipe d'aide et de soins, mise en place il y a plus de trente-cinq ans et composée, outre de la juriste, de psychologues, d'assistants sociaux, et de médecins (pédiatre et pédopsychiatre).

Epinglons de façon non-exhaustive quelques axes de la fonction juridique :

- éclairer les collègues de l'équipe SOS-Enfants ainsi que des Unités de soins pédiatriques sur les questions juridiques qui se posent dans les différentes situations familiales complexes. Citons quelques questions à titre d'exemple : qu'est-ce l'autorité parentale, qu'est-ce qu'implique la déchéance de l'autorité parentale, quels sont les contours du secret professionnel partagé ... ;

- veiller au respect des dispositions légales. Cet axe est évidemment incontournable étant donné que nous travaillons en réseau, dans des enveloppes partenariales parfois extrêmement denses (différents services internes ou externes aux Cliniques intervenant dans la situation d'un jeune) ;
- tenir les collègues informés des évolutions de textes législatifs qui concernent les volets protectionnels ;
- rencontrer le jeune et ses parents sur des dimensions juridiques comme par exemple, le dépôt de plainte ;
- se positionner quant à la demande d'une copie ou de la consultation d'un dossier SOS-Enfants par un jeune ou sa famille ;
- participer aux modules centrés sur les problématiques de la maltraitance, comme par exemple la formation assurée au CAMG de l'UCLouvain ;
- représenter l'équipe de Saint-Luc à la Fédération des équipes SOS-Enfants.

En conclusion, la consolidation du temps juridique, soutenue par la direction, rencontre les besoins éprouvés dans les situations complexes de maltraitance, au vu certainement de la complexité croissante des cas, des multiples difficultés autour des placements aux Cliniques et de l'évolution sociétale marquée par une augmentation significative des détresses psychiques individuelles et familiales. Si notre juriste appartient pleinement au cadre budgété de SOS-Enfants, elle répond aussi aux sollicitations des collègues du Service de psychiatrie infanto-juvénile, lorsque ceux-ci sont confrontés à des aspects de négligence ou de maltraitance. Nous ne pouvons que nous réjouir de sa présence à la fois humaniste et professionnelle.

## RÉFÉRENCES

1. Beague M., « Equipes SOS Enfants : le dispositif de prévention et de prise en charge de la maltraitance infantile en Fédération Wallonie-Bruxelles au regard de quelques normes internationales », J.D.J., 2015, n°347, pp 12-25
2. Ordonnance du 29 avril 2004 relative à l'Aide à la Jeunesse, MB, 1 juin 2004.
3. de Becker E. « La maltraitance institutionnelle en temps de crise », Collection « Temps d'Arrêt », Yapaka, Ministère de la Communauté française, Mars 2022, 64 pages.



# INNOVATIONS 2022 EN RHUMATOLOGIE

Les rhumatologues sont les internistes spécialisés dans la prise en charge des maladies systémiques. Le Service de Rhumatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc a acquis une réputation internationale dans ce domaine, en particulier dans le traitement du lupus érythémateux disséminé (LED), de la sclérose systémique (sclérodermie) et des myopathies inflammatoires idiopathiques. Le Service bénéficie d'ailleurs officiellement d'une reconnaissance européenne via l'European Reference Network *ReCONNET*. Nous souhaitons résumer quelques-unes des innovations thérapeutiques récentes dans nos domaines d'excellence.

*Frédéric A. Houssiau, Farah Tamirou*

**MOTS-CLÉS** ► Lupus, sclérose systémique, myosites, innovations

## Innovations 2022 in rheumatology

Rheumatologists are internists who specialize in the treatment of systemic diseases. The Rheumatology Department of the *Cliniques universitaires Saint-Luc* has gained an international reputation in this field, particularly in the management of systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (scleroderma), and idiopathic inflammatory myopathies. The department is officially recognized in Europe through the European Reference Network *ReCONNET*. We would like to summarize herein some of the recent therapeutic innovations in our fields of excellence

### KEY WORDS

Systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, myositis, innovations

## SOMMAIRE

Lupus érythémateux disséminé

Sclérose systémique

Myopathies inflammatoires idiopathiques

## AFFILIATIONS

Service de Rhumatologie,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Pôle de Pathologies Rhumatismales Inflammatoires  
et Systémiques, Institut de Recherche Expérimentale  
et Clinique, UCLouvain, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. Frédéric A. Houssiau  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Rhumatologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## Lupus érythémateux disséminé

Le traitement du LED s'est récemment vu révolutionné par l'avènement de thérapies ciblées. Nous avons déjà évoqué dans un numéro précédent de Louvain Médical consacré aux Innovations 2021 (1), l'intérêt du belimumab (Benlysta<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal dirigé contre la cytokine BlyS/BAFF (2, 3), y compris dans les cas compliqués de néphropathie (4). L'ajout de ce traitement aux immunosuppresseurs augmente le taux de rémission rénale, diminue le risque de récurrence et – surtout – influence positivement la trajectoire de la fonction rénale (5). Trois nouvelles molécules doivent retenir notre attention : l'anifrolumab, le litifilimab et l'obinutuzumab. Enfin, une nouvelle technologie, potentiellement révolutionnaire pour les maladies auto-immunes, à base de *CAR T cells*, doit être évoquée.

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur des interférons de type 1. Ces cytokines, induites parfois massivement chez les patients lupiques actifs, contribuent à l'hyperactivité inappropriée de leur système immunitaire, notamment *via* la production d'autoanticorps par les lymphocytes B. L'anifrolumab, commercialisé sous le nom de Lupkynis<sup>®</sup>, a obtenu récemment l'aval des agences d'enregistrement des médicaments sur base d'essais cliniques contrôlés de phase 3 (*TULIP 1*, *TULIP 2*) démontrant son intérêt comme ajout thérapeutique dans le LED non-rénal (6, 7). L'anifrolumab s'indique en cas d'échec d'un traitement standard à base de glucocorticoïdes, d'anti-malariques et d'un autre immunosuppresseur. Les essais cliniques dans la néphropathie lupique sont en cours, après un essai de phase 2 (*TULIP-LN*) encourageant (8). L'effet secondaire le plus typique (mais heureusement rare) de l'anifrolumab est la réactivation des virus herpétiques, ce qui s'explique par l'inhibition de l'effet antiviral des interférons de type 1 (en raison du blocage de leur récepteur). Le processus de remboursement de la molécule (Saphnelo<sup>®</sup>) est en cours dans notre pays.

Le litifilimab est un anticorps monoclonal dirigé contre BDCA2, un récepteur de surface exprimé uniquement sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Ces cellules, présentes dans la peau et les reins de patients lupiques, sont de puissantes productrices d'interférons de type 1 (et d'autres cytokines et chimiokines) en réponse aux acides nucléiques viraux (réponse immunitaire innée indispensable pour se défendre contre les virus) mais aussi en réponse aux immuns complexes, *via* un engagement des *Toll-like receptors*. BDCA2 est un régulateur négatif de la production des interférons de type 1 par les pDC. Quand le litifilimab se fixe sur BDCA2, le complexe est internalisé, ce qui permet l'effet inhibiteur de BDCA2 sur la production de cytokines. Dans deux essais cliniques réalisés chez des

patients lupiques non-rénaux, le litifilimab s'est avéré efficace sur les lésions cutanées (9) et sur l'arthrite (10). Ici aussi, il s'agira de rester attentif aux infections herpétiques, même si le litifilimab ne bloque pas la réponse aux interférons de type 1 produits par d'autres cellules, puisque le récepteur est laissé intact.

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre CD20 qui cible donc les lymphocytes B. Il est utilisé (Gazyvaro<sup>®</sup>) dans le traitement de certains lymphomes. Comparé au rituximab, la première molécule anti-CD20 disponible, l'obinutuzumab déplete davantage les lymphocytes B, ce qui procurerait un bénéfice. Une étude de Phase 2 récente (*NOBILITY*) démontre son intérêt dans le traitement de la néphropathie lupique, avec deux fois plus de rémission rénale complète par rapport au traitement immunosuppresseur standard par glucocorticoïdes et mycophénolate mofetil (11). A nouveau, une étude de Phase 3 (*REGENCY*) est en cours.

Les *CAR (chimeric antigen receptor) T cells* font désormais partie de l'arsenal thérapeutique contre certaines tumeurs hématologiques, en particulier les lymphomes B agressifs (12), les leucémies lymphoblastiques aiguës de type B (13) et les myélomes réfractaires (14). De manière extrêmement simplifiée, il s'agit d'une immunothérapie cellulaire *via* des lymphocytes T autologues (donc prélevés chez le patient) qui ont été génétiquement modifiés au laboratoire de sorte qu'ils expriment à leur surface un récepteur (chimérique) contenant une partie extracellulaire (en général une protéine de fusion contenant la région variable d'une chaîne lourde et légère d'un anticorps monoclonal ; *single chain Fv fragment*) qui reconnaît la cible visée et une partie intracellulaire qui sert à transmettre le signal, une fois la cible reconnue. Après expansion *in vivo*, les *CAR T cells* sont réinjectés chez le patient qui a subi préalablement une déplétion lymphocytaire (généralement par fludarabine et cyclophosphamide). Ces lymphocytes T modifiés reconnaissent les cellules ciblées et peuvent les détruire. Si les lymphocytes T génétiquement modifiés expriment à leur surface la partie variable d'un anticorps monoclonal anti-CD19, -BCMA, -CD7 ou -CD33, ils cibleront respectivement les lymphocytes B, les plasmocytes, les lymphocytes T ou les cellules myéloïdes. Les indications actuelles sont oncologiques mais elles pourraient s'étendre aux pathologies auto-immunes, en particulier celles médiées par les lymphocytes B. Un des avantages de la technique, par rapport aux anticorps monoclonaux, réside dans la possibilité d'une meilleure éradication des cellules productrices d'auto-anticorps au sein des tissus eux-mêmes. On sait en effet que ces cellules, peu accessibles et donc difficiles à éradiquer, sont probablement la source

des récurrences. Après la publication d'un premier cas (15), 5 autres patients souffrant de LED particulièrement réfractaire furent traités par des cellules T autologues transfectées par un vecteur lentiviral anti-CD19 CAR (16). Comme attendu, les lymphocytes B CD19<sup>+</sup> ont rapidement disparu de la circulation. Plus important, tous les patients furent mis en rémission à 3 mois et leurs paramètres biologiques se sont normalisés. On ne peut pas minimiser les difficultés techniques importantes, le coût, la toxicité immédiate

potentielle (syndrome de relargage de cytokines, toxicité neurologique), ni les effets secondaires éventuels au long cours. Il n'est donc pas question aujourd'hui de proposer ce genre de traitement en dehors d'un cadre expérimental clinique bien défini mais il nous semble important, dès 2022, d'indiquer les potentialités thérapeutiques originales de cette nouvelle technologie dans le cadre des maladies auto-immunes réfractaires.

## Sclérose systémique

La sclérose systémique, dans sa variante diffuse, est la pathologie rhumatismale systémique la plus sévère, en particulier en présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), première cause de mortalité actuellement. C'est précisément dans ce domaine que des progrès thérapeutiques ont été récemment engrangés, grâce à la démonstration de l'intérêt des médicaments anti-fibrosants. On sait depuis une dizaine d'années que la pirfenidone (Esbriet<sup>®</sup>, inhibiteur du TGF- $\beta$ , du PDGF et du FGF) et le nintedanib (Ofev<sup>®</sup>, inhibiteur de tyrosine kinase) ralentissent l'évolution de la fibrose pulmonaire idiopathique et diminuent la mortalité (17-9). Cette observation s'applique dorénavant aussi au sous-groupe de patients souffrant de PID dans le cadre d'une sclérose systémique. Dans l'essai contrôlé *SENSCIS*, réalisé chez 576 patients atteints de

sclérose systémique compliquée de PID, la perte de capacité vitale forcée (CVF) était de 52,4 ml/an dans le groupe traité par nintedanib contre 93,3 ml/an dans le groupe placebo (20). Cette différence s'observe indépendamment de la prise – ou non – de mycophénolate mofetil (21). Le nintedanib vient d'être spécifiquement admis au remboursement pour le traitement des PID secondaires à une sclérose systémique avec un phénotype fibrosant progressif (déclin documenté de la CVF). La décision de cette prescription doit se prendre collégialement avec les collègues pneumologues à l'occasion des discussions multidisciplinaires hebdomadaires des cas de PID comme celles qui sont organisées notamment aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Il faut tenir compte de la toxicité digestive du nintedanib qui peut justifier l'arrêt du traitement.

## Myopathies inflammatoires idiopathiques

Jadis appelées myosites, les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) sont aujourd'hui classées en 4 groupes, sur base de leur profil clinique et sérologique (22) : les dermatopolymyosites (DPM ; anti-Mi2, -MDA5, -SAE, -TIF1 $\gamma$ , -NXP2), les myosites nécrosantes immunomédiées (anti-SRP, -HMGCR), les myosites à inclusions (anti-cN1A) et les myosites de chevauchement (anti-RNP, -PM/ScL, -Ro, -Ku, -synthétases). Très peu d'essais thérapeutiques contrôlés sont disponibles, ce qui s'explique par la rareté

et l'hétérogénéité de la pathologie. Le traitement des MII repose essentiellement sur l'utilisation de glucocorticoïdes, éventuellement associés à un autre immunosuppresseur, le plus souvent du méthotrexate, quoique qu'aucune étude contrôlée n'ait formellement démontré son efficacité.

Les gammaglobulines intraveineuses (IVIG), purifiées à partir de plasma humain, ont été testées avec succès il y a plus de 20 ans sur une quinzaine de patients souffrants de DPM (23).

Tout récemment, les résultats de l'étude *PRODERM* ont été publiés (24). Dans un essai de courte durée (16 semaines) effectué sur des cas de DPM réfractaires, 47 patients ont été randomisés dans le groupe IV IG (2g/kg toutes les 4 semaines) et 48 dans le groupe placebo. Utilisant un score fonctionnel composite, examinant les différents aspects de

la pathologie, les auteurs ont pu démontrer la supériorité des IV IG, en notant toutefois un risque accru d'accidents thromboemboliques. Les IV IG (Octagam 10%<sup>R</sup>) sont à présent admises au remboursement en Belgique dans des cas de dermatomyosites réfractaires.

## RÉFÉRENCES

1. Tamirou F, Baert C, Montigny P, *et al.* Innovations thérapeutiques 2021 Rhumatologie – Prise en charge de la néphrite lupique et de la polyarthrite rhumatoïde : quelles nouveautés en 2021 ? *Louv Med.* 2022 ; 146-152.
2. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AR, *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377: 721-31.
3. Furie R, Patric M, Zamani O, *et al.* A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3918-30.
4. Furie R, Rovin B, Houssiau F, *et al.* Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2021; 383: 1117-28.
5. Rovin B, Furie R, Teng YKO, *et al.* A secondary analysis of the belimumab international study in lupus nephritis examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022; 101: 403-13.
6. Furie R, Morand EF, Bruce IN, *et al.* Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019; 1: e208-19.
7. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, *et al.* Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020; 382: 211-21.
8. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, *et al.* Phase II randomized trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 81: 496-506.
9. Furie R, Werth VP, Merola JF, *et al.* Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2019; 129: 1359-71.
10. Furie R, van Vollenhoven RF, Kalunian K, *et al.* Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2022; 387: 894-904.
11. Furie R, Aroca G, Cascino M, *et al.* B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 100-7.
12. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, *et al.* Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2531-44.
13. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, *et al.* Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 439-48.
14. 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: 1726-37.
15. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, *et al.* CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2021; 385: 567-9.
16. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, *et al.* Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Med.* 2022; 28: 2124
17. Richeldi L, du Bois AM, Raghu G, *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2071-82.
18. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, *et al.* A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2083-92.
19. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, *et al.* Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1718-27.
20. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, *et al.* Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2218-28.
21. Highland KB, Distler O, Kuwana M, *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 96-106.
22. Benveniste O, Goebel H-H and Stenzel W. Biomarkers in inflammatory myopathies – An expanded definition. *Front Neurol.* 2019; 10: 554.
23. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, *et al.* A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1993-2000.
24. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessel J, *et al.* Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. *N Engl J Med.* 2022; 387: 1264-78.



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain)

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

### SOUSSION DES ARTICLES

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal).

**Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.**

### PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade. Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

### ARTICLES

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article teach us?

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

- Coordonnées des auteurs

Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)

- Cas cliniques

Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

### LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : 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)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Kerendia 20 mg comprimés pelliculés - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : - Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de finérénone. - Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lactose (sous forme monohydratée). Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de finérénone. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé) Kerendia 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 10 » sur une face et « F1 » sur l'autre. Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur jaune, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 20 » sur une face et « F1 » sur l'autre. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : - Kerendia est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2. Pour les résultats d'études concernant les événements rénaux et cardiovasculaires, voir rubrique 5.1. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose cible recommandée est de 20 mg de finérénone une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg de finérénone une fois par jour. **Instauration du traitement**. Le taux de potassium sérique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doivent être mesurés pour déterminer si le traitement par finérénone peut être instauré et pour déterminer la dose à l'initiation. Si le taux de potassium sérique est  $\leq 4,8$  mmol/L, le traitement par finérénone peut être instauré. Pour la surveillance du potassium sérique, voir le paragraphe « Poursuite du traitement » ci-dessous. Si le taux de potassium sérique est compris entre  $> 4,8$  et  $5,0$  mmol/L, l'instauration du traitement par finérénone peut être envisagée, avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, selon les caractéristiques et les taux de potassium sérique du patient. Si le taux de potassium sérique est  $> 5,0$  mmol/L, le traitement par finérénone ne doit pas être instauré. La dose recommandée de finérénone, à l'initiation, dépend du DFGe, comme indiqué dans le tableau 1. **Tableau 1** : Instauration du traitement par finérénone et dose recommandée à l'initiation : **DFGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)** : **Dose initiale (une fois par jour)** :  $\geq 60$  : 20mg;  $\geq 25$ ,  $< 60$  : 10mg;  $< 25$  : Instauration non recommandée. **Poursuite du traitement**. Le taux de potassium sérique et le DFGe doivent être de nouveau mesurés 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par finérénone ou une augmentation de la dose (voir le tableau 2 pour déterminer si le traitement par finérénone peut être poursuivi et si un ajustement de la dose est nécessaire). Par la suite, le potassium sérique doit être de nouveau mesuré à intervalles réguliers et au besoin, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient. **Tableau 2** : Poursuite du traitement par finérénone et ajustement de la dose. Dose actuelle de finérénone (une fois par jour) : 10 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $\leq 4,8$  : Augmenter la dose de finérénone à 20 mg une fois par jour\* ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 4,8$  à  $5,5$  : Poursuivre à la dose de 10 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 5,5$  : Interrompre le traitement par finérénone. Envisager la reprise du traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est  $\leq 5,0$  mmol/L. Dose actuelle de finérénone (une fois par jour) : 20 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $\leq 4,8$  : Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 4,8$  à  $5,5$  : Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L)  $> 5,5$  : Interrompre le traitement par finérénone. Reprendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est  $\leq 5,0$  mmol/L. \* Maintenir la dose de 10 mg une fois par jour si le DFGe a diminué de plus de 30 % par rapport à la dernière mesure. **Dose oubliée** : Le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il se rend compte de son oubli, mais uniquement au cours de la même journée. Le patient ne doit pas prendre 2 doses pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières** : **Patients âgés** : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** : Instauration du traitement - Chez les patients dont le DFGe est  $\leq 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par finérénone ne doit pas être instauré compte tenu des données cliniques limitées. Poursuite du traitement - Chez les patients dont le DFGe est  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par finérénone peut être poursuivi avec des ajustements de dose en fonction du taux de potassium sérique. Le DFGe doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement pour déterminer si la dose initiale peut être augmentée afin d'atteindre la dose quotidienne recommandée de 20 mg (voir le paragraphe « Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie » et le tableau 2). Compte tenu des données cliniques limitées, le traitement par finérénone doit être arrêté chez les patients ayant évolué vers une insuffisance rénale terminale (DFGe  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Insuffisance hépatique** : Patients présentant une insuffisance hépatique sévère : Le traitement par finérénone ne doit pas être instauré. Aucune donnée n'est disponible. Patients présentant une insuffisance hépatique modérée : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. Patients présentant une insuffisance hépatique légère : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. **Médicaments concomitants** : Chez les patients prenant de la finérénone de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des suppléments de potassium, du triméthoprim ou l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole, une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. Les décisions relatives au traitement par finérénone doivent être prises conformément au tableau 2 (« Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie »). Une interruption temporaire du traitement par finérénone peut être nécessaire si le patient doit prendre du triméthoprim ou l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole. **Poids corporel** : Aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel n'est nécessaire. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de la finérénone chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale - Les comprimés peuvent être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliment. Les comprimés ne doivent pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. **Écrasement des comprimés** : Pour les patients incapables d'avaler les comprimés entiers, les comprimés de Kerendia peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à des aliments mous, tels que de la compote de pommes, immédiatement avant la prise par voie orale. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 p. ex., l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, le cobicistat, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone, Maladie d'Addison. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement par finérénone était l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir le paragraphe ci-dessous « Description de certains effets indésirables, Hyperkaliémie ». **Tableau des effets indésirables** : La sécurité de la finérénone chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2 (DT2) a été évaluée dans 2 études pivots de phase III FIDELIO-DKD (néphropathie diabétique) et FIGARO-DKD. Dans l'étude FIDELIO-DKD, 2.827 patients ont reçu la finérénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,2 ans. Dans l'étude FIGARO-DKD, 3.683 patients ont reçu la finérénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,9 ans. Les effets indésirables observés sont répertoriés dans le tableau 3. Ils sont classés selon les classes de systèmes ou d'organes de la base de données MedDRA et par fréquence. Les effets indésirables sont regroupés en fonction de leur fréquence, par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ), très rare ( $< 1/10 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3** : Effets indésirables **Troubles du métabolisme et de la nutrition** - Très fréquent : Hyperkaliémie ; Fréquent : Hyponatrémie - Hyperuricémie - Affections vasculaires - Fréquent : Hypotension - Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Fréquent : Prurit - Investigations Fréquent : Débit de filtration glomérulaire diminué - Peu fréquent : Hémoglobine diminuée. **Description de certains effets indésirables** : **Hyperkaliémie**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD des événements d'hyperkaliémie ont été rapportés chez 14,0 % des patients traités par finérénone contre 6,9 % des patients ayant reçu le placebo. Une augmentation de 0,17 mmol/L du taux de potassium sérique moyen, par rapport à l'inclusion, a été observée au cours du premier mois de traitement dans le groupe finérénone comparé au groupe placebo, qui est restée stable par la suite. Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements d'hyperkaliémie étaient d'intensité légère à modérée et se sont ensuite résolus. Les événements graves d'hyperkaliémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe finérénone (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Des concentrations de potassium sérique  $> 5,5$  mmol/L et  $> 6,0$  mmol/L ont été rapportées chez 16,8 % et 3,3 % des patients traités par finérénone et chez 7,4 % et 1,2 % des patients ayant reçu le placebo, respectivement. L'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1,7 % des patients traités par finérénone contre 0,6 % des patients du groupe placebo. Les hospitalisations pour hyperkaliémie dans le groupe finérénone étaient de 0,9 % contre 0,2 % dans le groupe placebo. Pour des recommandations précises, voir les rubriques 4.2 et 4.4. **Hypotension**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hypotension ont été rapportés chez 4,6 % des patients traités par finérénone contre 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. Chez 3 patients ( $< 0,1$  %), le traitement par finérénone a été arrêté définitivement en raison de l'hypotension. Les hospitalisations pour hypotension ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo ( $< 0,1$  %). Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements d'hypotension étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 2-4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne a diminué de 1-2 mm Hg au 1<sup>er</sup> mois, restant stables par la suite. **Hyperuricémie** Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hyperuricémie ont été rapportés chez 5,1 % des patients traités par finérénone contre 3,9 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les événements observés étaient non graves et ils n'ont pas entraîné d'arrêt définitif du traitement chez les patients ayant reçu la finérénone. Une augmentation de 0,3 mg/dL du taux sérique moyen d'acide urique, par rapport à l'inclusion, a été observée dans le groupe finérénone comparé au groupe placebo jusqu'au 16<sup>e</sup> mois, qui s'est ensuite atténuée au fil du temps. S'agissant des événements de goutte rapportés, aucune différence n'a été observée entre le groupe finérénone et le groupe placebo (3,0 %). **Débit de filtration glomérulaire (DFG) diminué**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements de diminution du DFG ont été rapportés chez 5,3 % des patients traités par finérénone contre 4,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les événements de diminution du DFG ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont été identiques chez les patients ayant reçu la finérénone ou le placebo (0,2 %). Les hospitalisations pour diminution du DFG dans le groupe finérénone ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo ( $< 0,1$  %). Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements de diminution du DFG étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. Les patients traités par finérénone ont présenté une baisse initiale du DFGe (2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en moyenne) qui s'est atténuée au fil du temps comparé au groupe placebo. Cette diminution semblait réversible pendant la poursuite du traitement. **Hémoglobine diminuée**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, la finérénone était associée à une diminution absolue, corrigée par rapport au placebo, de 0,15 g/dL du taux moyen d'hémoglobine et de 0,5 % du taux moyen de l'hématocrite après 4 mois de traitement. Les anémies rapportées ont été comparables chez les patients traités par finérénone (6,5 %) et ceux ayant reçu le placebo (6,1 %). La fréquence des événements graves d'anémie était faible chez les patients ayant reçu la finérénone et chez ceux ayant reçu le placebo (0,5 %). Les modifications au niveau des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient transitoires et ont atteint des niveaux comparables à ceux observés dans le groupe ayant reçu le placebo après environ 24-32 mois. **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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97-B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance) **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale- **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG-51368 Leverkusen-Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/001-005, Kerendia 20 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/006-010. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 16 février 2022. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 02/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Date last revised: 13-01-2023 - PP-KER-BE-0063-1

## Références :

1. Kerendia® SmPC.
2. Bakris GL, et al; FIDELIO-DKD Investigators. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.

	Prix public	Assurés ordinaires	Assurés préférentiels
Kerendia <sup>®</sup> 10mg, 28 comp.	71,25 €	12,10 €	8,00 €
Kerendia <sup>®</sup> 10mg, 98 comp.	224,74 €	15,00 €	9,90 €
Kerendia <sup>®</sup> 20mg, 28 comp.	71,25 €	12,10 €	8,00 €
Kerendia <sup>®</sup> 20mg, 98 comp.	224,74 €	15,00 €	9,90 €

**Nouveau remboursement  
à partir du 1<sup>er</sup> février 2023\*\***

## Pour les patients adultes atteints de **CKD** et de **T2D**\*



Ajouter Kerendia<sup>®</sup>  
au traitement  
existant<sup>1,2\*</sup>



Ralentit la progression  
de l'insuffisance  
rénale chronique<sup>1</sup>



Diminue le risque  
d'événement CV<sup>1</sup>

CKD = insuffisance rénale chronique (chronic kidney disease); T2D = diabète de type 2.

\* Kerendia<sup>®</sup> est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.

\*\* Kerendia<sup>®</sup> est remboursé en Belgique pour le traitement de la maladie rénale chronique (CKD) avec une albuminurie persistante et sévère (UACR  $\geq 300$  et  $\leq 5000$  mg/g) ou une albuminurie persistante et modérée (UACR  $\geq 30$  et  $< 300$  mg/g) et une filtration glomérulaire estimée (eGFR)  $\geq 25$  et  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.