

FÉVRIER 2022

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

The background features a hand holding a glowing orb, with a network of icons and a globe in the background. The icons include a person, a lightbulb, a bar chart, and a globe. The globe is in the center, and the network of icons is spread across the background. The hand is at the bottom, holding the glowing orb. The overall theme is technology and innovation in medicine.

# Louvain édical

**INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2021**

NOUVEAU

# RYBELSUS®

semaglutide tablets

Dosages	Prix public	Intervention patient (Af)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €

## La puissance d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour !<sup>1</sup>

Remboursé dès le 1<sup>er</sup> décembre 2021

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

**Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Composition :** Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de semaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). **Excipient à effet notable :** Chaque comprimé, quel que soit le dosage du semaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications :** Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose initiale de semaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de semaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du semaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou SGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du semaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le semaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. **Quelques doses :** Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. **Populations particulières :** **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le semaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le semaglutide. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Rybelsus est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du semaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de semaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au semaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiantes. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux [définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl], diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprennent : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le semaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent :** Augmentation de la fréquence cardiaque, éruption, lithiase biliaire, perte de poids. **Rare :** Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. **Description de certains effets indésirables :** **Hypoglycémie :** Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le semaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du semaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiantes. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du semaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le semaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le semaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du semaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec semaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le semaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par semaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le semaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-semaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-semaglutide ni d'anticorps anti-semaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque :** Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance :** Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM :** Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 11/2020.

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

Système national de déclaration des effets indésirables Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.  
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - pharmacovigilance@ms.etat.lu.

changing  
diabetes®

GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist. 1. SPC Rybelsus® 11/2020, Novo Nordisk.  
Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nnbelux@novonordisk.com  
BE21RYB00038 - NOV 2021

  
novo nordisk®

## Pour les patients diabétiques de type 2 adultes, dès la bithérapie avec la metformine<sup>1</sup>

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

M. BAECK	Fr. 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 maccs : 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 2022

## INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2021

### ÉDITORIAL

46

Tour d'horizon à 360° des innovations 2021 avec le Louvain Médical

Cédric Hermans

### BIOCHIMIE

47-48

Fibroblast Growth Factor 23, une « phosphatonine » associée au risque cardiovasculaire

Damien Gruson

### BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

49-57

Schizo or not schizo ?

Madeleine Rousseaux, Marie-Astrid van Dievoet, Salwa Hamdash, Virginie Chapelle, Pascale Saussoy

L'analyse de la longueur télomérique par la technique de Flow-FISH

Marie-Astrid van Dievoet, Antoine Froidure, Jean-Philippe Defour, Bénédicte Brichard, Isabelle Scheers, Anabelle Decottignies, Pascale Saussoy

Indications du NGS en hémato-oncologie : quoi de neuf pour 2022 ?

Pascale Saussoy, Madeleine Rousseaux, Virginie Chapelle, Salwa Hamdash, Corentin Deckers, Sarah Peeraer, Corentin Streel

Quand le laboratoire offre plus de chances aux patients en attente de greffe d'organe

Corentin Streel, Thibaut Gervais, Véronique Deneys

Quand le SARS-CoV-2 joue le trouble-fête à la banque de sang...

Véronique Deneys, Alice Brochier, Julien Cabo, Claudine Guerrieri, Corentin Streel

Implémentation du Patient Blood Management en néonatalogie

Sarah Peeraer, Corentin Streel, Julien Cabo, Corentin Deckers, Guillaume Tran, Katherine Carkeek, Christine Pirlet, Véronique Deneys

# SOMMAIRE

FÉVRIER 2022

## CARDIOLOGIE

58-60

### Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chronique

*Agnès Pasquet, Anne Catherine Pouleur*

## DERMATOLOGIE

61-71

### Dermatite atopique : quoi de neuf en 2021 ?

*Axel De Greef, Alexia Degraeuwe, Marie Baeck*

### Recommandations internationales 2021 pour les patients atteints d'urticaire chronique

*Laurence de Montjoye*

### La pelade : un espoir thérapeutique ?

*Marie Baeck*

### Aphtes buccaux et maladie de Behçet : l'apremilast comme nouvelle option thérapeutique

*Pierre-Dominique Ghislain*

### Le Ledaga® : commercialisation d'un nouveau traitement topique dans le mycosis fongoïde en Belgique

*Axel De Greef, Laurence de Montjoye*

### La microscopie confocale à réflectance

*Evelyne Harkemanne*

### Place de la photothérapie dynamique en lumière du jour artificielle dans la prise en charge des carcinomes cutanés du patient greffé

*Romane Thirion, Laura Nobile*

## ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE

72-77

### Le traitement non-chirurgical des nodules thyroïdiens

*Maria-Cristina Burlacu*

### Osilodrostat, une nouvelle option thérapeutique efficace pour les patients atteints d'un syndrome de Cushing

*Raluca-Maria Furnica, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter*

**Un nouveau traitement de l'hypercholestérolémie : l'acide bempédoïque**

*Michel P. Hermans*

**Intérêt du jeûne intermittent dans le traitement de l'obésité et de ses complications métaboliques**

*Jean-Paul Thissen*

## HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

78-84

**Les tests non-invasifs pour la stratification des maladies chroniques du foie en dehors de la consultation d'hépatologie**

*Bénédicte Delire*

**Adaptation du remboursement des traitements de l'hépatite B en Belgique**

*Géraldine Dahlqvist*

**De nouveaux conseils alimentaires à proposer en cas de maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique**

*Nicolas Lanthier*

**L'entérocopie spiralée motorisée: une nouvelle technique disponible aux Cliniques universitaires Saint-Luc**

*Tom Moreels*

**Les recommandations belges dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire**

*Marie Armelle Denis*

## HÉMATOLOGIE

85-102

**Myélome multiple : avancées thérapeutiques d'une maladie chronique**

*Marie Christiane Vekemans*

**La leucémie myéloïde chronique : un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase à vie ?**

*Violaine Havelange*

**L'émergence de nouveaux traitements dans la myélofibrose**

*Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu*

**CAR-T cells ou autogreffe pour les rechutes de lymphomes agressifs ?**

*Xavier Poiré, Sarah Bailly, Catherine Lambert, Nicole Straetmans, Eric Van Den Neste*

**La mutation TP53 en danger dans les leucémies myéloïdes aiguës et les syndromes myélodysplasiques**

*Xavier Poiré, Nicole Straetmans*

**PF4, Facteur XI, Antithrombine : « Stars » 2021 de la coagulation sanguine**

*Cédric Hermans*

**Prise en charge du purpura thrombocytopénique immune (PTI)**

*Catherine Lambert*

## MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

103-107

**Nouveautés thérapeutiques dans les maladies systémiques : trois médicaments nouvellement disponibles en Belgique en 2021 pour le traitement de l'artérite à cellules géantes, la maladie de Still de l'adulte et la maladie de Behçet**

**Une innovation thérapeutique pour un groupe de maladies génétiques rares : le Givlaari® (givosiran) pour le traitement des porphyries hépatiques aiguës**

*Halil Yildiz, Lucie Pothen, Chantal Lefebvre, Julien De Greef, Leila Belkhir, Anne Vincent, Fabien Roodhans, Jean-Luc Balligand, Jean Cyr Yombi, Philippe Hainaut*

## NÉPHROLOGIE

108-112

**Recommandations KDIGO 2021 pour la prise en charge des maladies glomérulaires**

*Valentine Gillion, Johann Morelle, Michel Jadoul, Nathalie Demoulin*

**La finerenone, un nouveau médicament néphroprotecteur dans la maladie rénale chronique associée au diabète**

*Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle*

**L'utilisation de la chlorthalidone pour le traitement de l'hypertension chez l'insuffisant rénal chronique sévère**

*Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle*

## NEUROCHIRURGIE

113-116

**L'amygdalo-hippocampectomie sélective pour l'épilepsie méso-temporale réfractaire – intérêt d'une approche minimale invasive**

*Vincent Joris, Christian Raftopoulos*

## Le monitoring EEG-invasif en épilepsie réfractaire – vers un geste plus rapide et tout aussi précis

*Vincent Joris, Christian Raftopoulos*

## 5<sup>ème</sup> édition de la Classification OMS des tumeurs du système nerveux: la percée de la biologie moléculaire, une étape cruciale vers une médecine oncologique plus personnalisée

*Tévi Morel Lawson, Christian Raftopoulos*

### ONCOGÉRIATRIE

117-119

#### L'oncogériatrie fait ses preuves en 2021

*Frank Cornélis, Pascale Cornette*

### CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

120-127

#### Prothèse Totale de Hanche : modifications de nos habitudes ancestrales grâce à la chirurgie mini-invasive

*Pierre Pirlot, Gautier Beckers, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu, Maïte Van Cauter*

#### Prothèse totale de genou idéale, la quête se poursuit !

*Loïc Thoreau, Daniel Morcillo Marfil, Emmanuël Thienpont*

#### Place de la chirurgie en 1 temps et de l'antibiothérapie suppressive dans la prise en charge des infections d'implants orthopédiques

*Pierre-Philippe Guilmot, Hervé Poilvache, Maïte Van Cauter, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu*

#### Les arthroscopies d'épaule en décubitus dorsal

*Maxime Bonnelance, Xavier Libouton, Olivier Barbier*

### PNEUMOLOGIE

128-132

#### Introduction

*Charles Pilette*

#### Phénotypage des pneumopathies interstitielles diffuses : vers un traitement personnalisé

*Antoine Froidure*

**Oncologie thoracique : la vague déferlante de l'immunothérapie poursuit sa route**

*Thierry Pieters*

## PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

133-139

**Soins somatiques des enfants et adolescents présentant un trouble du spectre autistique : prévention, sensibilisation, préparation, adaptation**

**Le volet de l'enseignement**

*Françoise Poncin, Anne Wintgens, Emmanuel de Becker*

## RADIOTHÉRAPIE

140-145

**La radiothérapie adaptative devient une réalité aux Cliniques universitaires Saint-Luc : une nouvelle prouesse de l'intelligence artificielle au service du patient**

*Xavier Geets*

**La ventilation mécanique non-invasive (MANIV) en radiothérapie : première expérience clinique**

*Loic Vander Veken*

**Imprimante 3D et radiothérapie**

*Antoine Delor, Emmanuel Bonnarens, Françoise Vanneste*

## RHUMATOLOGIE

146-152

**Le traitement de la néphrite lupique : vraiment du neuf !**

*Farah Tamirou, Charlotte Baert, Pauline Montigny, Frédéric A. Houssiau*

**Nouveautés et actualisations de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2021**

*Emilie Sapart, Aleksandra Avramovska, Laurent Meric de Bellefon, Stéphanie de Montjoye, Stéphanie Dierckx, Adrien Nzeuseu, Valérie Pirson, Tatiana Sokolova, Maria Stoenoiu, Patrick Durez*

## BIOCHIMIE

Damien Gruson

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 47-48*

Les maladies cardiovasculaires sont liées à une morbidité et une mortalité importantes et sont associées à un impact énorme sur les budgets de santé. Les biomarqueurs jouent un rôle important pour le diagnostic et le pronostic des maladies cardiovasculaires. Le Fibroblast Growth Factor 23, hormone régulatrice du métabolisme phospho-calcique, émerge de plus en plus comme un puissant biomarqueur de risque cardiovasculaire.

## BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

Véronique Deneys, Bénédicte Brichard, Alice Brochier, Julien Cabo, Katherine Carkeek, Virginie Chapelle, Corentin Deckers, Anabelle Decottignies, Jean-Philippe Defour, Antoine Froidure, Thibaut Gervais, Claudine Guerrieri, Salwa Hamdash, Sarah Peeraer, Christine Pirllet, Madeleine Rousseaux, Isabelle Scheers, Corentin Streel, Guillaume Tran, Marie-Astrid van Dievoet, Pascale Saussoy

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 49-57*

En 2021, un vent nouveau de créativité et de dynamisme a soufflé au sein du service grâce à l'arrivée de deux nouveaux collaborateurs médicaux.

Au sein du laboratoire d'**hématologie spéciale**, les protocoles diagnostiques en morphologie et en cytométrie de flux sont revus au fur et à mesure et les recommandations pour la recherche et l'interprétation des schizocytes ont été mises à jour. La recherche du syndrome des télomères courts par la technique de Flow-Fish a pris son essor et les indications cliniques sont de plus en plus nombreuses (fibrose pulmonaire, aplasie médullaire, ...). Les résultats sont critiques pour la prise en charge des patients et pour le conseil génétique familial.

Le séquençage à haut débit (NGS) révolutionne depuis quelques années la pratique médicale de routine dans le domaine de l'hémo-oncologie. Ce séquençage ciblé permet la recherche de marqueurs à valeur diagnostique, pronostique ou thérapeutique et ouvre ainsi la voie à une médecine plus personnalisée. Le laboratoire de **biologie moléculaire hématologique** a continué à mettre la technologie au point et peut désormais réaliser un NGS pour l'ensemble des pathologies hémo-oncologiques prévues dans la convention INAMI. Les efforts seront également poursuivis pour développer dans le futur la technique de séquençage de l'ARN conseillée depuis le 1/1/2022 pour 2 pathologies en onco-hématologie.

Le système HLA joue un rôle central dans l'immunité humaine mais 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 un nouveau test pour une identification plus spécifique des anticorps anti-HLA cliniquement plus pertinents, permettant de faciliter l'attribution d'un greffon.

Le COVID-19 n'a pas épargné le service de Biologie hématologique et a joué les trouble-fête à la **Banque de sang**. Non seulement les besoins transfusionnels de certains patients atteints du SARS-CoV-2 ont été assez conséquents, mais le laboratoire d'immunologie érythrocytaire a été confronté à la mise en évidence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires induits par le virus, interférant avec les tests de routine et rendant de ce fait la recherche de sang compatible parfois très complexe.

Un des objectifs 2021 du Comité de **Transfusion** a été de développer le « Patient Blood Management » (PBM) au sein des différents services des Cliniques universitaires Saint-Luc. Le service de néonatalogie a été choisi comme service pilote : la volonté a été de s'atteler au deuxième pilier du PBM, c'est-à-dire la diminution des pertes sanguines par la réduction des prélèvements sanguins chez les tout-petits. Un organigramme décisionnel a été établi, présenté aux équipes médicales et soignantes de pédiatrie et implémenté.

Ces différentes initiatives sont le fruit du travail des différentes équipes du service, ayant toujours pour objectif le respect du patient et la volonté de lui offrir une prise en charge optimale.

## CARDIOLOGIE

Agnès Pasquet, Anne Catherine Pouleur

*Louvain Med* 2022 février; 141 (02): 58-60

En cette année 2021, la Société Européenne de Cardiologie a publié de nouvelles recommandations dans la prise en charge des patients avec une insuffisance cardiaque chronique (1).

Classiquement, les patients présentant de l'insuffisance cardiaque sont catégorisés en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Trois groupes différents sont reconnus :

- 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*).

Cet article va revoir les principes de traitement pharmacologique de ces 3 groupes.

## DERMATOLOGIE

Laurence de Montjoye, Axel De Greef, Alexia Degraeuwe, Evelyne Harkemanne, Romane Thirion, Laura Nobile, Pierre-Dominique Ghislain, Marie Baeck

*Louvain Med* 2022 février; 141 (02): 61-71

Plusieurs innovations sont à mentionner en 2021 dans le domaine de la dermatologie. En particulier dans plusieurs pathologies inflammatoires et immunologiques comme la dermatite atopique, l'urticaire chronique, la pelade ou la maladie de Behçet mais également au niveau oncodermatologique.

Depuis quelques années, la dermatite atopique connaît un nouvel essor avec une meilleure compréhension de son étiopathogénie, la mise en évidence et reconnaissance de comorbidités systémiques associées et l'arrivée des traitements biologiques dans l'arsenal thérapeutique.

Les nouvelles recommandations internationales de 2021 au sujet de l'urticaire chronique clarifient la classification et la prise en charge thérapeutique de cette maladie.

Il existe un espoir de traitement pour les patients atteints de pelade avec des essais prometteurs avec les inhibiteurs de Janus-kinase.

L'apremilast est une nouvelle option thérapeutique remboursée pour les aphtes buccaux dans la maladie de Behçet.

En oncologie, des nouveautés tant au niveau diagnostique que prise en charge voient le jour :

- L'utilisation d'une nouvelle technique d'imagerie cutanée non invasive, la microscopie confocale à réflectance *in vivo*, permet une prise en charge optimisée des patients présentant des tumeurs cutanées malignes ou suspectes de malignité ;
- La chlorméthine, une chimiothérapie locale en gel est efficace et remboursée pour le traitement des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde chez les patients adultes ;
- Une nouvelle technique, la photothérapie dynamique en lumière du jour artificielle, fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique du dermatologue dans la prise en charge des patients greffés présentant des kératoses actiniques.

## ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE

Maria-Cristina Burlacu, Raluca-Maria Furnica, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter, Michel P Hermans, Jean-Paul Thissen

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 72-77*

L'année 2021 en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques a vu l'arrivée de nouveaux traitements médicaux, notamment du syndrome de Cushing et de l'hypercholestérolémie ainsi que la remise au goût du jour de traitements déjà anciens mais qui n'avaient pas réellement trouvé leur place dans notre arsenal thérapeutique.

Tous ces traitements sont prometteurs, parce qu'efficaces et bien tolérés. Même si certains ne sont pas encore immédiatement disponibles en Belgique, il nous a paru utile de vous les présenter dès aujourd'hui car ils illustrent bien le dynamisme persistant de la recherche clinique dans le secteur, même si nos activités ont été quelque peu contrariées par la pandémie actuelle. Bonne lecture !

## HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

Nicolas Lanthier, Bénédicte Delire, Géraldine Dahlqvist, Marie Armelle Denis, Tom Moreels

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 78-84*

L'année 2021 a comporté plusieurs mises au point et avancées en hépato-gastro-entérologie, notamment à destination du médecin traitant généraliste. Des moyens non-invasifs simples sont à sa disposition et validés par la société scientifique européenne de l'étude du foie pour rechercher la présence d'une fibrose hépatique chez les individus à risque (syndrome métabolique ou alcool). Les critères de remboursement de certaines médications contre le virus de l'hépatite B ont été revus. Ils ne comportent plus la réalisation d'une biopsie hépatique systématique et ciblent plus de patients à risque. Concernant la maladie stéatosique métabolique, plusieurs études scientifiques ont été réalisées avec différents types de régimes alimentaires permettant une régression de la maladie. Leurs avantages et inconvénients potentiels sont décrits. Ces régimes peuvent donc être proposés par le médecin traitant. Un domaine de l'endoscopie moins connu est également présenté avec l'utilisation de l'entéroscopie spiralee motorisée qui fait son apparition aux Cliniques universitaires Saint-Luc et qui permettra d'améliorer l'exploration et la prise en charge des maladies de l'intestin grêle. Enfin, les praticiens sont souvent confrontés à la maladie hémorroïdaire. Des recommandations de sa prise en charge ont été rédigées et publiées par un groupe de proctologues experts belges.

## HÉMATOLOGIE

Marie-Christiane Vekemans, Violaine Havelange, Eric Van Den Neste, Sarah Bailly, Catherine Lambert, Nicole Straetmans, Xavier Poiré, Stefan N. Constantinescu, Cédric Hermans

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 85-102*

L'année 2021 a été riche en innovations impliquant les maladies hématologiques tant malignes que bénignes, dont les plus pertinentes sont abordées ci-dessous.

- Si le pronostic du myélome multiple a été largement amélioré ces dernières années, cette maladie reste incurable. Les stratégies actuelles visent à obtenir le contrôle optimal de la maladie au diagnostic en utilisant des schémas à 4 drogues afin de retarder la rechute, et chez les patients en rechute, d'utiliser des alternatives innovantes comme l'immunothérapie afin de réarmer efficacement le système immunitaire, un réel espoir pour les patients atteints de cette maladie chronique.

- La prise de charge de leucémie myéloïde chronique est en pleine évolution. Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont révolutionné son pronostic depuis 2001 mais sont responsables de toxicités. Un des buts du traitement est actuellement d'obtenir une réponse suffisamment profonde et prolongée pour permettre un arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase et le maintien de la rémission.
- La myélofibrose est un néoplasme myéloprolifératif dont le pronostic reste réservé. Le seul traitement curatif est l'allogreffe de cellules souches périphériques, du moins pour certains patients. Des nouveaux agents thérapeutiques en cours d'étude sont très promoteurs non seulement par leur efficacité sur les symptômes et la splénomégalie mais également par leur potentiel effet anti-fibrotique et réducteur sur le clone muté. Certains agents sont essayés en combinaison avec des inhibiteurs de JAK2.
- Plusieurs études récentes suggèrent que les CAR-T pourraient s'imposer comme traitement de seconde ligne de choix pour patients avec lymphomes agressifs, réduisant secondairement le nombre d'autogreffes.
- Les leucémies myéloïdes aiguës et les syndromes myélodysplasiques avec mutation TP53 restent une population difficile à traiter avec des taux de réponse faibles et de courte durée. L'avènement de l'APR-246, qui restaure l'activité de TP53, va probablement accroître le nombre de répondeurs parmi ces patients à très haut risque.
- Au-delà de son implication bien connue dans la thrombopénie à l'héparine, le facteur plaquettaire 4 (PF4) joue un rôle majeur dans la survenue des très rares thromboses avec thrombopénie observées avec les vaccins COVID-19 à vecteur adénoviral. L'inhibition du FXI devrait s'imposer comme une stratégie prometteuse d'anticoagulation associée à un risque hémorragique moindre alors que l'induction d'un déficit en antithrombine par un ARN interférent permet de prévenir les hémorragies des patients hémophiles A et B avec et sans inhibiteur.
- La prise en charge du purpura thrombocytopenique immun privilégie désormais les thérapies ciblées associées à une toxicité moindre avec des objectifs de numération plaquettaire individualisés.

## MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

Halil Yildiz, Lucie Pothén, Chantal Lefebvre, Julien De Greef, Leila Belkhir, Anne Vincent, Fabien Roodhans, Jean-Luc Balligand, Jean Cyr Yombi, Philippe Hainaut

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 103-107*

La médecine interne dit « générale » est une discipline prenant en charge des patients aux pathologies multiples et/ou complexes. A ce titre, l'expertise clinique de l'interniste en fait un acteur incontournable de la prise en charge des patients hospitalisés, notamment en hiérarchisant leurs différentes problématiques, de même qu'un interlocuteur privilégié pour le médecin généraliste. La médecine interne collabore également avec les autres disciplines lorsque des soins plus spécifiques sont requis.

L'interniste prend en charge de manière autonome de nombreuses pathologies inflammatoires, auto-immunes, vasculaires. Il est aussi un acteur central dans la prise en charge de la maladie thromboembolique, des polyadénopathies, de la fièvre d'origine inexpliquée, de l'amaigrissement involontaire, du syndrome inflammatoire inexpliqué, d'une affection néoplasique d'origine indéterminée ou dans la gestion des patients atteints d'une sarcoïdose ou d'une vasculite. Son expertise porte à la fois sur le diagnostic (avec orientation secondaire vers les disciplines concernées ; par exemple : cancer, maladie inflammatoire du tube digestif, hémopathie maligne) mais également le traitement spécialisé de nombreuses affections. Un autre aspect de la spécialité est le diagnostic et le traitement des maladies infectieuses : tuberculose, HIV, fièvres tropicales, en plus de la COVID-19.

Nous souhaitons faire découvrir ces facettes multiples de notre spécialité au travers de quelques innovations thérapeutiques récentes.

## NÉPHROLOGIE

Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle, Michel Jadoul

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 108-112*

L'année 2021 a vu la publication de la mise à jour des recommandations internationales (KDIGO) de prise en charge des glomérulopathies. Nous en discutons quelques points clés pour les 3 glomérulopathies les plus fréquentes chez l'adulte. Nous résumons aussi le bénéfice clinique net, rénal et cardiovasculaire, observé chez les diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique randomisés à la finerenone (vs placebo). Cette molécule enrichit l'arsenal thérapeutique destiné à freiner la progression de la maladie rénale chronique chez le diabétique de type 2. Enfin, nous discutons les résultats d'un essai clinique récent qui montre que la chlorthalidone, un thiazidé, reste efficace dans le traitement de l'HTA chez l'insuffisant rénal sévère, contrairement au dogme en vigueur jusqu'à présent.

## NEUROCHIRURGIE

Vincent Joris, Tévi Morel Lawson, Christian Raftopoulos

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 113-116*

L'année 2021 a connu une série d'avancées en neurochirurgie. La chirurgie de l'épilepsie réfractaire au traitement médical continue à se perfectionner avec une amélioration des bilans invasifs ainsi qu'un affinement des approches chirurgicales pour limiter toujours plus les atteintes neurologiques tout en réduisant au maximum l'importance des crises comitiales. La chirurgie des tumeurs cérébrales de son côté bénéficie depuis la nouvelle classification basée en particulier sur la biologie moléculaire d'une meilleure compréhension des évolutions naturelles de ces tumeurs.

## ONCOGÉRIATRIE

Frank Cornélis, Pascale Cornette

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 117-119*

En oncogériatrie, l'évaluation gériatrique (EG) permet de mieux connaître les besoins en santé des patients âgés atteints de cancer. En 2021, deux études randomisées ont été publiées démontrant que des interventions gériatriques ciblées basées sur l'EG permettent de réduire la fréquence des toxicités liées à la chimiothérapie sans altérer la survie.

## CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Maïte Van Cauter, Pierre Pirlot, Pierre-Philippe Guilmot, Loïc Thoreau, Maxime Bonnelance, Gautier Beckers, Hervé Poilvache, Daniel Morcillo, Vincent Druetz, Jean-Emile Dubuc, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Simon Vandergugten, Alin Sirbu, Karim Tribak, Dan Putineanu, David Mathieu, Thomas Schubert, Jean-Cyr Yombi, Solange de Wouters, Pierre-Louis Docquier, Xavier Libouton, Emmanuël Thienpont, Xavier Banse, Olivier Barbier, Olivier Cornu

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 120-127*

L'année 2021 nous permet d'éclairer l'impact des techniques mini-invasives en chirurgie d'arthroplastie de hanche, la poursuite des progrès dans l'arthroplastie du genou, la place de stratégies non conventionnelles dans le contrôle des infections d'implants et l'intérêt d'une nouvelle installation pour la réalisation des techniques d'arthroscopie de l'épaule.

L'optimisation des techniques chirurgicales en arthroplastie de hanche permet d'identifier les patients pour lesquels un contrôle sanguin postopératoire s'avère nécessaire mais aussi, dès lors d'optimiser les patients avant l'intervention afin de réduire le risque d'anémie postopératoire et la nécessité d'une transfusion. Le bénéfice de l'arthroplastie du genou n'a jusqu'à présent pas égalé celui de la hanche. Néanmoins, le développement des stratégies de resurfaçage respectant l'anatomie individuelle du patient soutenu par la technologie moderne et particulièrement la robotisation et le recours aux implants sur mesures laisse augurer de progrès significatifs. L'infection constitue une complication redoutable de la chirurgie d'arthroplastie. Aux stratégies classiques viennent s'ajouter de nouvelles approches thérapeutiques comme la chirurgie deux temps en un et une meilleure définition de la place de l'antibiothérapie suppressive au long cours.

Enfin, Il semble qu'une position optimale pour les patients qui bénéficient d'arthroscopies de l'épaule soit celle en décubitus dorsal, évitant les inconvénients des positions semi-assise et en décubitus latéral, la première étant associée à un risque anesthésique accru et la deuxième à des difficultés chirurgicales en cas de conversion vers une voie ouverte et un risque de lésion du plexus brachial.

## PNEUMOLOGIE

Charles Pilette, Thierry Pieters, Antoine Froidure

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 128-132*

L'année 2021 est restée marquée en pneumologie par la progression vers une médecine personnalisée, notamment dans les domaines de l'asthme, des maladies interstitielles ou du cancer broncho-pulmonaire. Dans l'asthme, l'avènement des biologiques anti-IgE et anti-IL-5 (et bientôt anti-IL-4R) permet un sevrage des corticoïdes oraux chez un nombre substantiel de patients, avec des effets bénéfiques additionnels sur les exacerbations ou la fonction pulmonaire (1). Il est dès lors devenu incontournable de référer les patients avec asthme sévère, a fortiori corticodépendant, vers un centre spécialisé (2) ou la prise en charge pourra confirmer/infirmier l'indication d'un biologique (e.a. après exclusion des causes d'asthme difficile) et appliquer, le cas échéant, un protocole de sevrage progressif des corticoïdes oraux (3). Le service participe à une large étude européenne visant à mieux définir les critères de (non)réponse à ces traitements biologiques (4). Dans les maladies interstitielles, une personnalisation de l'approche diagnostique et thérapeutique est également en marche, intégrant l'ensemble des caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques des patients. Un bel exemple est l'identification de mutations des gènes du complexe télomérase, qui a des implications thérapeutiques importantes en termes de réponse aux traitements anti-fibrosants (5) et d'adaptation du traitement immunosuppresseur en cas de transplantation pulmonaire (6). Le service mène aussi des études de phénotypage des maladies interstitielles compliquant les rhumatismes inflammatoires, en collaboration avec le Service de Rhumatologie, ainsi que des explorations fondamentales en immunologie des muqueuses (7). Dans le cancer du poumon, les études cliniques menées en 2021 ont visé à affiner le positionnement de l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 dans le cancer bronchique non à petites cellules, notre service participant à certaines d'entre-elles au sein du centre du cancer. Le service est enfin resté impliqué dans la prise en charge des patients COVID, ainsi que comme centre de référence pour les réactions et contre-indications immuno-allergologiques aux vaccins (8).

## PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

Francoise Poncin, Anne Wintgens, Emmanuel de Becker

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 133-139*

Faisant face aux multiples retentissements de la crise pandémique au niveau de la santé mentale des jeunes patients et de leur entourage, nous avons maintenu notre créativité au sein du Service de Psychiatrie Infanto-Juvenile des Cliniques. Dans le cadre de cette contribution, nous mettons en exergue deux axes pour cette année 2021, le premier concerne une activité clinique spécifique s'appuyant sur la multidisciplinarité et mettant en exergue les volets de prévention, de sensibilisation, de préparation, d'adaptation ; le second implique le domaine de l'enseignement dans une matière aussi complexe que redoutée.

## RADIOTHÉRAPIE

Xavier Geets, Antoine Delor, Emmanuel Bonnarens, Françoise Vanneste, Loic Vander Veken

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 140-145*

Bien que souvent méconnue, la radiothérapie est un traitement local du cancer proposé à près de la moitié des patients dans leur parcours oncologique.

Pour être sûre et efficace, la radiothérapie requiert une extrême précision lors de la délivrance de la dose afin de détruire la tumeur, tout en limitant au maximum l'exposition des organes avoisinants et les toxicités potentielles du traitement.

Dans sa quête incessante de précision, le service de radiothérapie des cliniques universitaires Saint-Luc a bénéficié en 2021 d'innovations technologiques majeures, qui ont révolutionné la prise en charge de nos patients.

Ainsi, le service s'est équipé de l'accélérateur Ethos®, une première en Belgique, offrant une solution de radiothérapie adaptative asservie à l'intelligence artificielle. Cette nouvelle thérapie permet d'adapter automatiquement et rapidement la balistique d'irradiation aux modifications anatomiques du patient, à chacune des séances de radiothérapie.

À côté des changements anatomiques qui surviennent de séance en séance, la respiration est une autre source d'imprécision balistique. Elle induit un mouvement cyclique et souvent irrégulier des tumeurs et des organes du thorax et de l'abdomen supérieur. Afin de s'affranchir de ce mouvement, notre service a mis en place une technique d'irradiation synchronisée à la respiration, ou plus précisément délivrée lors d'apnées répétées du patient induites par la ventilation mécanique.

Enfin, une imprimante 3D est également disponible depuis peu dans le service. Elle permet la création d'objets individualisés aux patients, améliorant ainsi la qualité du traitement et la protection du patient lors de l'irradiation.

Lorsque évolution technologique rime avec révolution clinique, soignants et patients ne peuvent que se réjouir de cette radiothérapie de demain, toujours plus personnalisée, efficaces et sûre.

## RHUMATOLOGIE

Farah Tamirou, Charlotte Baert, Pauline Montigny, Frédéric A. Houssiau, Emilie Sapart, Aleksandra Avramovska, Laurent Meric de Bellefon, Stéphanie de Montjoye, Stéphanie Dierckx, Adrien Nzeusseu, Valérie Pirson, Tatiana Sokolova, Maria Stoenoiiu, Patrick Durez

*Louvain Med 2022 février; 141 (02): 146-152*

Voici quelques nouveautés importantes dans le domaine de la rhumatologie au cours de l'année 2021. La norme de soins actuelle de la néphrite lupique est basée sur un traitement immunosuppresseur séquentiel destiné à induire une réponse (traitement d'induction) et à éviter les récives (traitement d'entretien). Les résultats de cette approche ne sont pas suffisamment satisfaisants, avec seulement 20 - 30% de réponse rénale complète à 6 -12 mois, au moins 20% de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et 5 -20% d'insuffisance rénale terminale 10 ans après le diagnostic. Nous discutons brièvement de deux nouveaux traitements, le belimumab et la voclosporine, récemment enregistrés par les agences de médicaments suite à des essais contrôlés qui ont démontré leur supériorité en ajout d'un traitement immunosuppresseur standard. Les progrès engendrés dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde en 2021 reposent sur une meilleure intégration d'objectifs tels que le suivi des symptômes quotidiens des malades et la prise en charge des comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires. Une meilleure compréhension de sa physiopathogénie a permis, grâce à la recherche translationnelle, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques incluant de nombreux agents biologiques et synthétiques ciblés.

# INNOVATIONS 2021 ÉDITORIAL

---

## TOUR D'HORIZON À 360 ° DES INNOVATIONS 2021 AVEC LE LOUVAIN MÉDICAL

Au titre de rédacteur en Chef, je ne peux que me réjouir et me féliciter de partager avec vous cette formidable 7<sup>ème</sup> 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 2022 est particulièrement riche. En témoignent les 16 disciplines représentées, les 52 contributions qui alimentent ce numéro spécial et surtout l'implication active de plus 134 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, intelligence artificielle, 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 sanitaire et hospitalier difficile.

Je tiens à les remercier d'avoir consacré tant de temps 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 2022 des articles d'horizons variés, qu'ils concernent des innovations, des nouvelles lignes de conduite ou qu'ils soient inspirés par votre expertise quotidienne.

Pr. Cédric Hermans  
Rédacteur en Chef

# INNOVATIONS 2021 EN BIOCHIMIE

---

Les maladies cardiovasculaires sont liées à une morbidité et une mortalité importantes et sont associées à un impact énorme sur les budgets de santé. Les biomarqueurs jouent un rôle important pour le diagnostic et le pronostic des maladies cardiovasculaires. Le Fibroblast Growth Factor 23, hormone régulatrice du métabolisme phospho-calcique, émerge de plus en plus comme un puissant biomarqueur de risque cardiovasculaire.

*Damien Gruson*

**MOTS-CLÉS** ► FGF23, biomarqueur, risque cardiovasculaire, phospho-calcique

Fibroblast Growth Factor 23 is a powerful biomarker of cardiovascular disease

Cardiovascular diseases are associated with significant morbidity and mortality, markedly impacting healthcare budgets. Biomarkers play an essential role in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. Fibroblast Growth Factor 23 is a hormone regulating phospho-calcium metabolism, which is increasingly emerging as a powerful biomarker of cardiovascular risk.

**KEY WORDS**

FGF23, biomarker, cardiovascular risk, phospho-calcium

## SOMMAIRE

---

**Fibroblast Growth Factor 23, une « phosphatonine » associée au risque cardiovasculaire**

## CORRESPONDANCE

---

Pr. Damien Gruson, PhD, Eusplm , FESC , FHFA , FAACC  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Département des Laboratoires cliniques  
Service de Biochimie Médicale  
Avenue Hippocrate 10  
B- 1200 Bruxelles  
damien.gruson@saintluc.uclouvain.be

Le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), synthétisé par les ostéoblastes et les ostéocytes, joue un rôle important en tant qu'hormone dans l'homéostasie du phosphate. Le FGF23 appartient à la sous-famille des FGF19 qui sont des ligands de quatre récepteurs FGF (FGFR1-FGFR4). L'extrémité C-terminale du FGF23 est cruciale pour sa liaison au complexe FGFR- $\alpha$ -klotho. La protéine Klotho est un co-récepteur qui est localisé dans les tissus ciblés par l'action du FGF et stabilise la liaison FGF/FGFR.

Le FGF23 est décrit comme une « phosphatonine ». Cette hormone phosphaturique est impliquée dans le métabolisme minéral osseux, aide à contrôler l'homéostasie du phosphate et réduit la synthèse de la 1,25-dihydroxyvitamine D.

Le dosage du FGF23 est intéressant dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique et précède l'augmentation de la PTH et du phosphate lorsque le GFR diminue. Le FGF23 est également documenté comme un biomarqueur pronostique de la progression de la maladie, de morbidité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Des données récentes ont confortés les effets directs du FGF23 sur le myocarde, et des taux plasmatiques élevés de FGF23 ont été associés à des complications cardiovasculaires. En effet, les données expérimentales suggèrent que le FGF23 est un médiateur direct du développement de l'hypertrophie cardiaque, de la fibrose cardiaque et du dysfonctionnement cardiaque via l'activation spécifique du récepteur FGF myocardique.

Différentes publications de l'année 2021 ont confirmé cette tendance de marqueur de risque cardiovasculaire après infarctus du myocarde ou chez le patient insuffisant cardiaque, que ce soit à fraction d'éjection réduite ou préservée. Le dosage du FGF23 pourrait s'avérer aussi un dosage compagnon intéressant pour suivre l'efficacité cardiovasculaire et les répercussions sur le métabolisme phospho-calcique de nouvelle classe thérapeutique comme les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2. Les concentrations de l'hormone intacte sont mesurées par immunodosage sur plasma EDTA.

### RÉFÉRENCES

1. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, González-Lafuente L, Rodríguez-Sánchez E, Rui-lope LM, *et al.* An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Frontiers in physiology*. 2021 ;12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767635/>
2. Eggers KM, Lindhagen L, Baron T, Erlinge D, Hjort M, Jernberg T, *et al.* Predicting outcome in acute myocardial infarction: an analysis investigating 175 circulating biomarkers. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2021;10(7):806–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34100060/>
3. Schnelle M, Leha A, Eidizadeh A, Fuhlrott K, Tripel TD, Hashemi D, *et al.* Plasma Biomarker Profiling in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction before and after Spironolactone Treatment: Results from the Aldo-DHF Trial. *Cells*. 2021;10(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34685778/>
4. Gruson D, Pouleur A-C, Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Treatment with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure patients: The potential benefits of monitoring FGF-23 levels? *Annales d'endocrinologie*. 2021; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34728212/>

# INNOVATIONS 2021 EN BIOLOGIE HÉMATOLOGIQUE

## UNE ÉQUIPE RECONSTRUITE ET REDYNAMISÉE

En 2021, un vent nouveau de créativité et de dynamisme a soufflé au sein du service grâce à l'arrivée de deux nouveaux collaborateurs médicaux.

Au sein du laboratoire d'**hématologie spéciale**, les protocoles diagnostiques en morphologie et en cytométrie de flux sont revus au fur et à mesure et les recommandations pour la recherche et l'interprétation des schizocytes ont été mises à jour. La recherche du syndrome des télomères courts par la technique de Flow-Fish a pris son essor et les indications cliniques sont de plus en plus nombreuses (fibrose pulmonaire, aplasie médullaire, ...). Les résultats sont critiques pour la prise en charge des patients et pour le conseil génétique familial.

Le séquençage à haut débit (NGS) révolutionne depuis quelques années la pratique médicale de routine dans le domaine de l'héματο-oncologie. Ce séquençage ciblé permet la recherche de marqueurs à valeur diagnostique, pronostique ou thérapeutique et ouvre ainsi la voie à une médecine plus personnalisée. Le laboratoire de **biologie moléculaire hématologique** a continué à mettre la technologie au point et peut désormais réaliser un NGS pour l'ensemble des pathologies hémato-oncologiques prévues dans la convention INAMI. Les efforts seront également poursuivis pour développer dans le futur la technique de séquençage de l'ARN conseillée depuis le 1/1/2022 pour 2 pathologies en onco-hématologie.

Le système HLA joue un rôle central dans l'immunité humaine mais 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 un nouveau test pour une identification plus spécifique des anticorps anti-HLA cliniquement plus pertinents, permettant de faciliter l'attribution d'un greffon.

Le COVID-19 n'a pas épargné le service de Biologie hématologique et a joué les trouble-fête à la **Banque de sang**. Non seulement les besoins transfusionnels de certains patients atteints du SARS-CoV-2 ont été assez conséquents, mais le laboratoire d'immunologie érythrocytaire a été confronté à la mise en évidence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires induits par le virus, interférant avec les tests de routine et rendant de ce fait la recherche de sang compatible parfois très complexe.

Un des objectifs 2021 du Comité de **Transfusion** a été de développer le « Patient Blood Management » (PBM) au sein des différents services des Cliniques universitaires Saint-Luc. Le service de néonatalogie a été choisi comme service pilote : la volonté a été de s'atteler au deuxième pilier du PBM, c'est-à-dire la diminution des pertes sanguines par la réduction des prélèvements sanguins chez les tout-petits. Un organigramme décisionnel a été établi, présenté aux équipes médicales et soignantes de pédiatrie et implémenté.

Ces différentes initiatives sont le fruit du travail des différentes équipes du service, ayant toujours pour objectif le respect du patient et la volonté de lui offrir une prise en charge optimale.

*Véronique Deneys, Bénédicte Brichard\*, Alice Brochier, Julien Cabo, Katherine Carkeek\*, Virginie Chapelle, Corentin Deckers, Anabelle Decottignies\*, Jean-Philippe Defour\*, Antoine Froidure\*, Thibaut Gervais, Claudine Guerrieri, Salwa Hamdash, Sarah Peeraer, Christine Pirlet, Madeleine Rousseaux, Isabelle Scheers\*, Corentin Streef, Guillaume Tran, Marie-Astrid van Dievoet, Pascale Saussoy\*\**

**MOTS-CLÉS** ► Schizocytes, Flow-Fish, longueur télomérique, NGS, HLA, transplantation, COVID-19, Coombs direct, Patient Blood Management, transfusion néonatale

## A rebuilt and revitalized team

In 2021, a new wind of creativity and dynamism blew through the department owing to the arrival of two new medical staff members.

In the special hematology laboratory, the diagnostic protocols in morphology and flow cytometry were reviewed, with the recommendations for the research and interpretation of schistocytes updated accordingly. The search for short telomere syndromes based on the Flow-Fish technique has taken off, with increasingly numerous clinical indications, including pulmonary fibrosis, bone marrow aplasia, and several others. The research outcomes are critical for both optimally managing patients and genetic counseling of families.

High-throughput sequencing (NGS) has been revolutionizing routine medical practice in hemato-oncology for several years now. This targeted sequencing has enabled the search for markers with diagnostic, prognostic, or therapeutic value, thereby opening the way to a more personalized medicine. The hematology molecular biology laboratory has kept on developing this technology. As a result, NGS can now be carried out there for all the hematological-oncological pathologies provided for in the RIZIV-INAMI agreement. Efforts are also being focused on further developing the RNA sequencing technique recommended since 1/1/2022 for two onco-hematological pathologies.

The HLA system plays a central role in human immunity, whereas it also constitutes a major obstacle to organ transplantation. The involvement of anti-HLA antibodies in early and late rejection is currently indisputable. Given this context, the leuko-platelet immunology laboratory implemented a new test for identifying clinically more relevant anti-HLA antibodies in order to facilitate graft allocation.

COVID-19 has not spared the hematological biology department, playing spoilsport at the Blood Bank. Indeed, not only were the transfusion needs of certain SARS-CoV-2-infected patients rather substantial, but the erythrocyte immunology laboratory was confronted with detecting virus-induced anti-erythrocyte autoantibodies, thereby interfering with routine tests while rendering the search for compatible blood at times even more complex.

One of the Transfusion Committee's objectives in 2021 was to further develop "Patient Blood Management" (PBM) within the various departments at Cliniques universitaires Saint-Luc. The neonatology department was chosen to be the pilot department, with the intention to work on the second PBM pillar, meaning to minimize blood loss by reducing blood sampling in infants. A decision-making flowchart was established and presented to the pediatric medical and nursing teams prior to being implemented.

These different initiatives have been made possible only through the work of the different departmental teams, at all times seeking to fully respect the patient while offering them optimal care.

### KEY WORDS

Schistocyte, Flow-Fish, telomere length, NGS, HLA, transplantation, COVID-19, Direct antiglobulin test, Patient Blood Management, transfusion in neonates

## SOMMAIRE

### Schizo or not schizo ?

*Madeleine Rousseaux, Marie-Astrid van Dievoet, Salwa Hamdash, Virginie Chapelle, Pascale Saussoy*

### L'analyse de la longueur télomérique par la technique de Flow-Fish

*Marie-Astrid van Dievoet, Antoine Froidure, Jean-Philippe Defour, Bénédicte Brichard, Isabelle Scheers, Anabelle Decottignies, Pascale Saussoy*

### Indications du NGS en héματο-oncologie : quoi de neuf pour 2022 ?

*Pascale Saussoy, Madeleine Rousseaux, Virginie Chapelle, Salwa Hamdash, Corentin Deckers, Sarah Peeraer, Corentin Streel*

### Quand le laboratoire offre plus de chances aux patients en attente de greffe d'organe

*Corentin Streel, Thibaut Gervais, Véronique Deneys*

### Quand le SARS-CoV-2 joue le trouble-fête à la banque de sang...

*Véronique Deneys, Alice Brochier, Julien Cabo, Claudine Guerrieri, Corentin Streel*

### Implémentation du Patient Blood Management en néonatalogie

*Sarah Peeraer, Corentin Streel, Julien Cabo, Corentin Deckers, Guillaume Tran, Katherine Carkeek, Christine Pirlet, Véronique Deneys*

## AFFILIATIONS

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

\* Contributeurs équivalents

\*\* Cheffe du service de Biologie Hématologique

## CORRESPONDANCE

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

Schizo or not schizo ?

Madeleine Rousseaux, Marie-Astrid van Dievoet, Salwa Hamdash, Virginie Chapelle, Pascale Saussoy

En 2021, l'ICSH (International Council for Standardization in Hematology) a mis à jour ses recommandations pour la recherche de schizocytes. Cela impacte notamment le seuil de positivité.

Les schizocytes correspondent à des fragments érythrocytaires et sont donc de taille inférieure au globule rouge. Ils doivent être recherchés :

- En cas de suspicion de microangiopathies thrombotiques (MAT), constituées essentiellement du Syndrome Hémolytique et Urémique, et du Purpura Thrombotique Thrombocytopénique.
- En cas de MAT consécutives à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).
- Des médicaments (gemcitabine, tacrolimus,... ) peuvent aussi être à l'origine de MAT.
- Les schizocytes se rencontrent également en cas de HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count), de dysfonctionnement d'une valve cardiaque, en cas de métastases cancéreuses, dans le syndrome de Kasabach-Merritt, ...

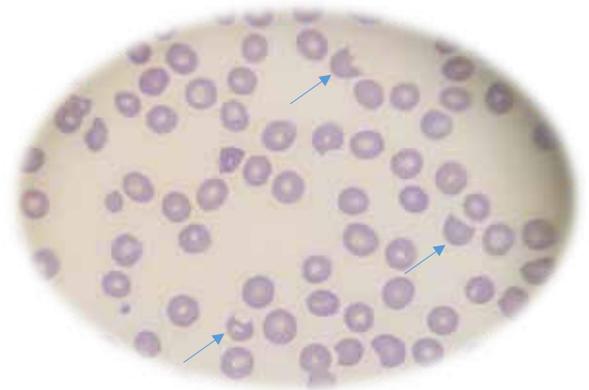
Leur seuil de positivité varie selon le contexte clinique et l'âge du patient. Chez un individu adulte normal, ils sont présents à moins de 0.5%, ou à moins de 1% selon les auteurs. En cas de suspicion de MAT, un pourcentage de schizocytes strictement supérieur à 1% est considéré comme positif. Ce seuil est applicable pour les adultes et les nouveau-nés à terme. Pour les nouveau-nés prématurés, le seuil s'élève à 5%. Par contre, il n'existe pas de consensus vis-à-vis du seuil chez les patients développant une MAT post-greffe de CSH. Certains auteurs mentionnent 4% ; d'autres moins de 2%. Des études supplémentaires sont donc nécessaires.

En cas de forte suspicion de MAT, si la recherche de schizocytes est négative, il est conseillé de renouveler quotidiennement cette recherche.

Classiquement, les MAT sont associées à une thrombopénie, mais ce n'est pas toujours le cas. Un bilan d'hémolyse doit également être associé à cette recherche, reprenant les réticulocytes, les LDH, la bilirubine non conjuguée et l'haptoglobine. Les schizocytes peuvent en effet être absents dans certains cas de MAT. La recherche de l'ADAMTS13 peut être utile en cas de suspicion de MAT avec un seuil de schizocytes non atteint.

Le pourcentage de schizocytes est déterminé par microscopie. Les recommandations mentionnent le comptage d'au moins 1000 hématies, sur un frottis sanguin réalisé dans les 3h qui suivent le prélèvement conservé à température ambiante.

Enfin, les schizocytes n'ont de valeur diagnostique que s'ils représentent l'anomalie érythrocytaire majoritaire ou l'unique anomalie érythrocytaire. Des fragments érythrocytaires peuvent notamment être rencontrés dans les carences en vitamine B12.



RÉFÉRENCES

1. Zini G, d'Onofrio G, Erber WN, Lee SH, Nagai Y, Basak GW, *et al.* 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions, *Int J Lab Hematol.* 2021;43:1264-1271.
2. Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, *et al.* ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol.* 2012 34:107-16.

V. Deneys, B. Bricard, A. Brochier, J. Cabo, K. Carkeek, V. Chapelle, C. Deckers, A. Decottignies, J-P. Defour, A. Froiture, T. Gervais, C. Guerrieri, S. Hamdash, S. Peeraer, C. Pilet, M. Rousseaux, I. Scheers, C. Streel, G. Tran, M-A. van Dievoet, P. Saussoy

## L'analyse de la longueur télomérique par la technique de Flow-FISH

Marie-Astrid van Dievoet, Antoine Froidure, Jean-Philippe Defour, Bénédicte Brichard, Isabelle Scheers, Anabelle Decottignies, Pascale Saussoy

Grâce à une collaboration avec l'Institut de Duve (groupe du Prof A. Decottignies), l'analyse, par Flow-FISH, de la longueur de télomères a récemment été validée et implémentée aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Nous sommes le seul laboratoire en Belgique à réaliser cette analyse. Actuellement cette analyse gagne en intérêt pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de télomères courts et le conseil génétique des membres de sa famille.

Les syndromes des télomères courts (STC) sont un groupe de pathologies génétiques causées par des mutations dans des composants de l'enzyme télomérase et d'autres gènes de maintenance télomérique. Les STC comprennent un spectre hétérogène de pathologies, notamment l'immunodéficience primaire (dyskeratosis congenita), l'insuffisance médullaire et la fibrose pulmonaire.

La méthode Flow-FISH mesure la longueur télomérique des cellules individuelles (« single cell ») par la cytométrie en flux automatisée et le FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation). Une sonde, spécifique pour les télomères, est marquée par un fluorochrome et hybridée à l'ADN télomérique. Ensuite le degré de fluorescence est mis en évidence par la cytométrie en flux. La courbe de référence, réalisée par l'équipe du Prof A. Decottignies, pour l'interprétation des résultats couvre 491 sujets sains et est ainsi une des plus grosses cohortes de valeurs normales dans le monde. Cette technique montre peu de variabilité inter-laboratoires comparé, par exemple, à la PCR quantitative. Elle nécessite du sang frais (<48h entre prélèvement et prise en charge pré-analytique) avec une prise en charge du lundi au mercredi aux laboratoires des Cliniques Saint-Luc.

Utilisée dans des indications cliniques bien définies, la mesure de la longueur télomérique par Flow-FISH peut influencer les décisions cliniques. L'identification des patients souffrant d'un STC est critique pour leur prise en charge car ils sont notamment sensibles à la toxicité des agents endommageant l'ADN et d'autres thérapies cytotoxiques. Dans le cas d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'une greffe pulmonaire, le conditionnement pré-greffe doit ainsi se faire à intensité réduite, afin d'améliorer la survie chez ces patients STC. Dans le contexte d'une fibrose pulmonaire idiopathique, la longueur télomérique des leucocytes est un biomarqueur pouvant identifier des patients à risque de progression. Après transplantation pulmonaire, les patients souffrants de STC ont un risque plus élevé de toxicité médullaire des immunosuppresseurs.

La recherche de la longueur télomérique rajoute une information importante au séquençage de l'ADN en clarifiant l'importance fonctionnelle des variants. En plus, le degré de déviation de la longueur télomérique par rapport à la médiane contient de l'information pronostique par rapport au début approximatif de la maladie et le phénotype prédominant. Cette information fait de la mesure de la longueur télomérique une analyse critique pour le conseil génétique et l'évaluation des symptômes cliniques chez des patients avec des mutations pathogéniques.

### RÉFÉRENCES

1. Alder et J, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM *et al.* Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *PNAS*. 2018; 115:2358-2365.
2. Aubert G, Hills M, Lansdorp PM. Telomere length measurement-caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. *Mutat. Res.* 2012; 730:59-67.
3. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, Kozlitina J, Ma SF, Martinez FJ, *et al.* Telomere Length and Use of Immunosuppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200:336-347.
4. Roake C, Artande S. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Jul; 21:384-397.
5. Tokman S, Singer JP, Devine MS, Westall GP, Aubert JD, Tamm M, *et al.* Clinical outcomes of lung transplant recipients with telomerase mutations. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1318-1324.

## Indications du NGS en hémato-oncologie : quoi de neuf pour 2022?

Pascale Saussoy, Madeleine Rousseaux, Virginie Chapelle, Salwa Hamdash, Corentin Deckers, Sarah Peeraer, Corentin Streeel

Le séquençage à haut débit (NGS) révolutionne depuis quelques années la pratique médicale de routine dans le domaine de l'hémato-oncologie. Ce séquençage ciblé permet la recherche de marqueurs à valeur diagnostique, pronostique ou thérapeutique et ouvre ainsi la voie à une médecine plus personnalisée (1). En outre, lorsque les tests NGS sont réalisés à grande échelle, ils peuvent conduire à des résultats plus exploitables et à une meilleure utilisation des thérapies ciblées en oncologie (2,3).

Mais cette technologie est complexe et nécessite plusieurs étapes qui sont toutes sources de variations et d'erreurs. Aussi, en 2016, la Belgique a développé un programme pilote pour évaluer la valeur ajoutée du NGS dans la pratique clinique en oncologie et en hémato-oncologie et la Commission for Personalized Medicine (ComPerMed) a fourni des directives spécifiques de standardisation en vue d'intégrer cette technologie dans notre système de remboursement des soins de santé (4).

Des conventions ont été conclues entre les laboratoires réalisant les tests NGS d'(hémato-)oncologie et l'INAMI pour la durée de cette phase pilote (2019-2022) (5). Ces conventions définissent l'ensemble des conditions à remplir par les laboratoires pour obtenir un remboursement des tests NGS et reprennent notamment pour chaque type de cancer, les gènes (et les régions) à cibler (6).

Le laboratoire de biologie moléculaire hématologique des Cliniques universitaires Saint Luc peut réaliser un NGS pour toutes les pathologies d'hémato-oncologie actuellement reprises dans les annexes scientifiques de la convention en application de l'article 56,1 (voir tableaux 1 et 2).

Ces indications ainsi que les gènes et les régions ciblés sont régulièrement revus par le ComPerMed. Le tableau 2 reprend les pathologies supplémentaires qui seront remboursées à partir du 1er janvier 2022. Les efforts seront poursuivis aux CUSL pour développer dans le futur la technique de séquençage de l'ARN conseillée depuis le 1/1/2022 pour deux pathologies en onco-hématologie.

**Tableau 1. Indications NGS pour l'hémato-oncologie en application en 2021**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)</li> <li>- Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en rechute avant 1 an après avis favorable d'une COM (consultation oncologique multidisciplinaire)</li> <li>- Syndromes myélodysplasiques (SMD), à l'exclusion de SMD-EB-2</li> <li>- Syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes-2 (SMD-EB-2)</li> <li>- Néoplasie myéloproliférative (NMP) – Myélofibrose primitive (au stade préfibrotique) (MFP)</li> <li>- Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)</li> <li>- Leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa)</li> <li>- Néoplasie myélodysplasique/myéloproliférative, à l'exclusion de LMMC, LMCa et LMMJ</li> <li>- Néoplasie myéloproliférative (NMP) - Leucémie chronique à neutrophiles (LCN)</li> <li>- Néoplasie myéloproliférative (NMP) – Thrombocytémie essentielle (TE)</li> <li>- Mastocytose systémique (MS)</li> <li>- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</li> </ul>
---

**Tableau 2. Indications NGS supplémentaires pour l'hémato-oncologie en application à partir du 1/1/2022**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ)</li> <li>- Leucémie/lymphome lymphoblastique aiguë-T (LLA-T)</li> <li>- Leucémie/lymphome lymphoblastique aiguë-B (LLA-B) (seq ARN)</li> <li>- Néoplasie myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie et un réarrangement du gène (M/L-éos) (seq ARN)</li> </ul>
---

### RÉFÉRENCES

1. Delnord M, Van Valckenborgh E, Hebrant A, Antoniou A, Van Hoof W, Waeytens A, Van den Bulcke M. Precision cancer medicine: What has translated into clinical use in Belgium? *Semin Cancer Biol.* 2021; Jun 12:S1044-579.
2. Gierman HJ, Pai N, Catusas C, Tam A, Labrador AM, Donaldson J, *et al.* A retrospective three-year analysis using real-world data on uptake of broad-based NextGen sequencing panels in community oncology practices. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 : e13668.
3. De Falco V, Poliero L, Vitello PP, Ciardiello D, Vitale P, Zanaletti N, *et al.* Feasibility of next-generation sequencing in clinical practice: results of a pilot study in the Department of Precision Medicine at the University of Campania "Luigi Vanvitelli" *ESMO Open.* 2020; 5(2). e000675.
4. Van Valckenborgh E, Hébrant A, Antoniou A, Van Hoof W, Van Bussel J, Pauwels P, *et al.* Roadbook for the implementation of next-generation sequencing in clinical practice in oncology and hemato-oncology in Belgium. *Arch. Public Health.* 2018; 76:1-7.
5. Delcourt T, Vanneste K, Soumali MR, Coucke W, Ghislain V, Hebrant A, *et al.* NGS for (Hemato-) Oncology in Belgium: Evaluation of Laboratory Performance and Feasibility of a National External Quality Assessment Program. *Cancers (Basel).* 2020; 12:3180.
6. INAMI. Convention en application de l'art. 56, 1 en vue du financement d'une étude pilote relative à l'introduction contrôlée du next generation sequencing dans le diagnostic de routine en oncologie et hémato-oncologie. (<https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-services/laboratoires/Pages/oncologie-remboursement-biologie-moleculaire-ngs.aspx>)

Le système HLA joue un rôle central dans l'immunité humaine mais il constitue aussi l'un des principaux obstacles à la transplantation d'organe. En effet, le nombre de preuves (1-3) soutenant l'effet délétère des anticorps anti-HLA sur les greffons et leur implication dans le rejet précoce et tardif est indiscutable. Les événements responsables d'une allo-immunisation anti-HLA sont les expositions à des antigènes HLA étrangers lors d'une précédente transplantation, d'une transfusion de composés sanguins (concentrés érythrocytaires non déleucocytés ou concentrés plaquettaires) ou d'une grossesse (2).

Le polymorphisme complexe des gènes HLA et la nécessité d'une identification correcte des anticorps anti-HLA ont conduit au développement continu de nouvelles technologies de laboratoire pratiques et réalisables dans le domaine de la transplantation.

Actuellement, la technique la plus employée sont les tests très sensibles à base de billes à antigène unique (SAB) comme la méthode Luminex®. Cette dernière utilise des billes recouvertes d'un ensemble de molécules HLA clonées et purifiées, pour détecter et identifier les anticorps anti-HLA sériques. L'introduction de ces techniques dans la pratique clinique a révélé une immunisation non détectée auparavant chez certains patients et a permis l'attribution plus précise des spécificités HLA aux anticorps.

Cependant, il subsiste différents problèmes techniques et cliniques à résoudre, comme les diverses limitations de la technologie SAB, le rôle des anticorps anti-HLA qui ne fixent pas le complément, la détection d'anticorps contre les antigènes HLA dénaturés et leur rôle éventuel dans le rejet du greffon (3).

En effet, tous les anticorps identifiés ne peuvent pas être considérés comme cliniquement pertinents car ils ne semblent pas tous jouer un rôle *in vivo* dans le phénomène de rejet.

Les principaux défis auxquels sont actuellement confrontés les laboratoires d'histocompatibilité consistent à interpréter les données complexes fournies par ces tests et permettre une définition précise de l'allo-immunisation anti-HLA du patient (4). Dans le domaine de la greffe d'organes solides, une identification correcte

est primordiale car elle permet, en pré-transplantation, d'améliorer les chances des patients à recevoir un greffon compatible et, en post-transplantation, de monitorer au mieux les phénomènes de rejet.

Actuellement, seuls deux fournisseurs proposent des kits commerciaux pour la détection et l'identification des anticorps anti-HLA : One Lambda® (filiale de ThermoFisher®) et Immucor®.

Auparavant, au sein du laboratoire d'histocompatibilité des Cliniques universitaires Saint-Luc, la recherche d'anticorps anti-HLA était réalisée grâce à des kits du fournisseur One Lambda®. Or, la littérature récente (4,5) et le manque de spécificité de ce dernier ont poussé le laboratoire, à la fin de l'année 2020, à tester les produits d'Immucor® afin d'améliorer la spécificité (moins de « Faux positifs »), sans réduire la sensibilité (pas de « Faux négatifs ») et donc obtenir un meilleur reflet de l'allo-immunisation anti-HLA des patients.

Au sein du laboratoire, un travail de validation a été réalisé sur divers sérums de patients aux profils d'allo-immunisation anti-HLA différents. Ce travail a confirmé la présomption en faveur du test Immucor® qui identifie les spécificités HLA les plus pertinentes (surtout aux valeurs moyennes ou faibles du signal) en raison de la dénaturation moins prononcée des antigènes HLA à la surface des billes.

Pour des patients en attente de greffe (principalement rénale), la présence de certains anticorps rend certaines spécificités HLA « unacceptable » et empêche donc une éventuelle greffe.

Certaines spécificités identifiées précédemment par One Lambda® pourraient donc être considérées comme des faux positifs. Pour certains patients hyperimmunisés, au cas par cas en collaboration avec les coordinateurs de greffe, il est intéressant d'intégrer les nouvelles données immunologiques avec leurs antécédents et leur dossier médical. Cette démarche a déjà permis de modifier le profil d'immunisation d'une dizaine de patients en attente de greffe dans le programme d'attribution d'Eurotransplant et ainsi rendre l'attribution d'un greffon plus facile, comme ce fut le cas pour une patiente en 2021.

### RÉFÉRENCES

1. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, *et al.* The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;20:2318-31.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Masson PL, Pillai S, Scott J. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Health Sciences. 2020.
3. Rosser C, Sage D. Approaches for the characterization of clinically relevant pre-transplant human leucocyte antigen (HLA) antibodies in solid organ transplant patients. *International Journal of Immunogenetics.* 2021;48:385-402.
4. Park BG, Park Y, Kim BS, Kim, YS, Kim HS. False Positive Class II HLA Antibody Reaction Due to Antibodies Against Denatured HLA Might Differ Between Assays: One Lambda vs. Immucor. *Ann Lab Med.* 2020;40:424-427.
5. Karahan GE, de Vaal Y, Bakker K, Roelen D, Claas FH, Heidt S. Comparison of different luminex single antigen bead kits for memory B cell-derived HLA antibody detection. *Hla.* 2021;98:200-206.

Quand le SARS-CoV-2 joue le trouble-fête à la banque de sang...

Véronique Deneys, Alice Brochier, Julien Cabo, Claudine Guerrieri, Corentin Streel

À l’instar d’autres virus, le SARS-CoV-2 est responsable de diverses complications auto-immunes (1) parmi lesquelles on peut observer des anémies hémolytiques auto-immunes (2) parfois fortement symptomatiques (3).

Dans cette crise sans précédent liée à la pandémie COVID-19, les banques de sang ont été sérieusement impactées. D’une part, la charge de travail a augmenté, car la prise en charge de certains patients s’est accompagnée d’importants besoins transfusionnels et la mise en évidence d’auto-anticorps a compliqué la sélection de poches de sang compatible. D’autre part, le personnel a été réduit, pour cause de maladie ou de quarantaine.

Une étude réalisée aux Cliniques universitaires Saint-Luc, portant sur 225 patients a révélé un test direct à l’antiglobuline (Coombs direct) positif chez 44% d’entre eux, signant la sensibilisation des hématies. Le Coombs direct était de spécificité IgG dans 91.2% des cas (IgG seule : 58.8%, IgG + complément : 32.4%) et complément dans 8.8%. Une relation avec la gravité de l’affection pourrait être évoquée : en effet, le pourcentage de positivité était de 56% chez les patients admis en unité de soins intensifs et de 35% pour les patients en unités dites classiques ( $p < 0.01$ ) (4).

Dans tous les cas, il s’agissait d’auto-anticorps. L’étiopathogénie de cette réaction auto-immune n’est pas encore entièrement élucidée. Deux hypothèses ont été

proposées : il pourrait s’agir d’anticorps reconnaissant des antigènes cryptiques « dévoilés » sur les globules rouges de patients COVID dans le cadre du contexte inflammatoire lié à leur affection ; cette hypothèse est confortée par le fait que, dans notre étude, les globules rouges de patients COVID réagissent avec des plasmas « contrôles » (4) et que ceci a été décrit dans d’autres affections virales. La seconde hypothèse évoque une réaction croisée liée à la présence d’un épitope commun entre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et la protéine ankyrin-1 présente à la surface des hématies, mais cette hypothèse ne semble pas suffire à elle seule.

Les auto-anticorps sont connus pour interférer dans les tests à réaliser avant transfusion (5). En effet, ils masquent la présence d’éventuels allo-anticorps sous-jacents. Pour résoudre ce problème, un logigramme décisionnel a été établi au sein du laboratoire de la banque de sang des CUSL (6). Celui-ci décrit une prise en charge adéquate dans le processus transfusionnel et permet d’éviter le risque de réactions hémolytiques sévères.

De rares cas d’anémies hémolytiques auto-immunes ont également été rapportés après vaccination (2). La relation entre anémie hémolytique auto-immune d’une part et affection ou vaccination contre le SARS-CoV-2 d’autre part mérite des investigations ultérieures approfondies.

RÉFÉRENCES

1. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD *et al.* Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595:283-288.
2. Jacobs JW, Booth GS. COVID-19 and immune-mediated RBC destruction: A systematic review. *Am J Clin Pathol*. 2021; Dec 17:1-8.
3. Brazel D, Eid T, Harding C. Warm and cold autoimmune hemolytic anemia in the setting of COVID-19 disease. *Cureus*. 2021;13:e18127. DOI 10.7759/cureus.18127.
4. Brochier A, Cabo J, Guerrieri C, Belhir L, Laterre PF, Deneys V. Autoimmune hemolytic anemia in COVID-19 patients, the “transmissible” direct Coombs test. *Hematol Clin Res*. 2021. Doi.org/10.29328/journal.jhcr.1001016.
5. Jacobs J, Eichbaum Q. COVID-19 associated with severe autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion*. 2021;61:635-640.
6. Cabo J, Brochier A, Saussoy P, van Dievoet MA, Capirchio L, Delire B, Deneys V. Positive direct antiglobulin test in COVID-19 patients: Decision-making process. *Transfus Clin Biol*. 2021: 28:414-419.

V. Deneys, B. Brichard, A. Brochier, J. Cabo, K. Carkeek, V. Chapelle, C. Deckers, A. Decottignies, J.-P. Defour, A. Froidure, T. Gervais, C. Guerrieri, S. Hamdash, S. Peeraer, C. Pilet, M. Rousseaux, I. Scheers, C. Streel, G. Tran, M.-A. van Dievoet, P. Saussoy

*Sarah Peeraer, Corentin Streeel, Julien Cabo, Corentin Deckers, Guillaume Tran, Katherine Carkeek, Christine Pirlet, Véronique Deneys*

Le « Patient Blood Management » (PBM) ou « gestion personnalisée du sang » est une approche transfusionnelle centrée sur le patient dont l'un des piliers est de minimiser les pertes sanguines liées aux prélèvements sanguins itératifs, point crucial en néonatalogie où les patients ont un volume sanguin restreint (1,2).

Un nouvel algorithme transfusionnel, spécifique à cette population de patients et basé sur les guidelines les plus récentes, a été implémenté dans notre établissement depuis novembre 2021. L'objectif de cette nouvelle approche transfusionnelle est double. Elle permet de limiter les prises de sang répétées chez le nouveau-né et de rationaliser l'utilisation du sang O RhD négatif afin de préserver les stocks de ce groupe sanguin exprimé uniquement par +/- 7% de la population caucasienne (3). De surcroît, la pénurie de sang vécue en Belgique due à la pandémie de SARS-CoV-2 a placé les banques de sang hospitalières dans une situation inédite. Les stocks de concentrés érythrocytaires, et plus particulièrement ceux du O RhD négatif, sont passés sous le seuil critique. Au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc, le service de néonatalogie a été identifié comme un consommateur important de O RhD négatif. En effet, l'ancienne politique institutionnelle était de transfuser tous les patients de moins de 4 mois en O- (4).

Avant toute transfusion d'un bébé de moins de 4 mois de vie, il est impératif de déterminer la présence éventuelle d'allo-anticorps anti-érythrocytaires circulants chez la mère, potentiellement dangereux en transfusion (5,6). Le système immunitaire d'un nouveau-né étant immature durant ses premiers mois de vie, les allo-anticorps retrouvés dans son plasma sont donc exclusivement

d'origine maternelle. Il faut donc privilégier, dès que possible, un prélèvement chez la mère pour trois raisons : il est plus simple à réaliser, il évite la prise de sang souvent difficile chez le bébé et permet d'améliorer la sensibilité de la recherche d'anticorps irréguliers (RAI) (concentration plus élevée en anticorps dans le plasma maternel) (6).

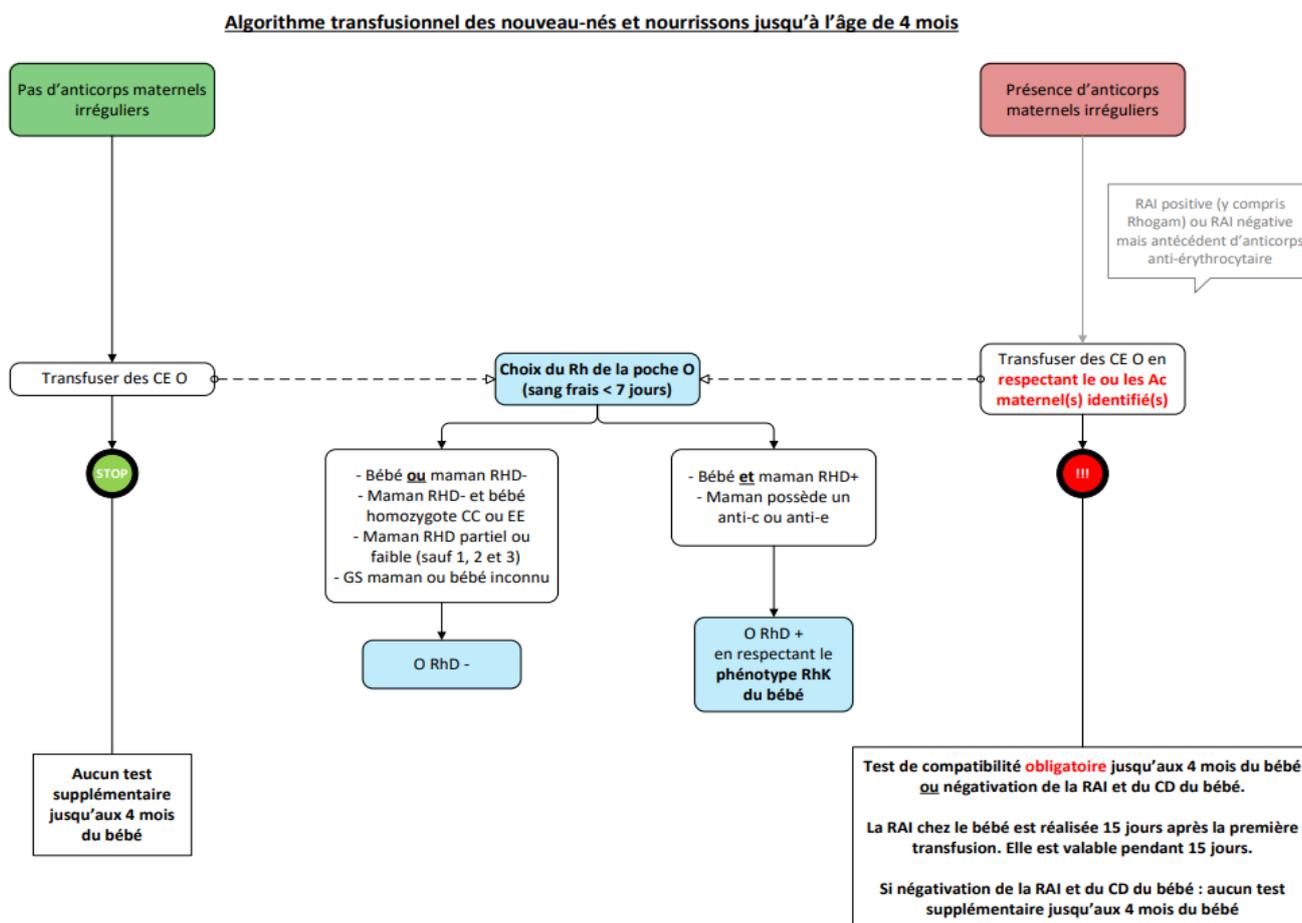
Lorsque la RAI maternelle est négative et sans antécédent d'allo-immunisation, le bébé sera transfusé avec des concentrés érythrocytaires de groupe O, et aucune analyse supplémentaire ne devra être réalisée jusqu'à l'âge de 4 mois (5,6).

Si un allo-anticorps est mis en évidence en cas de RAI positive ou s'il existe un antécédent d'allo-immunisation, le concentré érythrocytaire de groupe O doit être sélectionné en tenant compte de la spécificité de ces anticorps. De plus, un test de compatibilité entre le plasma maternel et les globules rouges de la poche doit obligatoirement être réalisé avant toute transfusion. Une RAI sera réalisée chez le bébé tous les 15 jours. Lorsque celle-ci se négative, plus aucun test pré-transfusionnel ne devra être réalisé jusqu'aux 4 mois de l'enfant (6).

Le groupe RhD de la poche sélectionnée doit respecter à la fois le RhD de la mère et de son enfant (4,5). Par conséquent, lorsqu'ils sont tous deux de groupe RhD positif, une poche de sang O+ peut être délivrée.

Cette nouvelle stratégie transfusionnelle permet de limiter l'utilisation systématique de O- en néonatalogie. De plus, sa mise en place a permis de diminuer les prélèvements sanguins chez les nouveau-nés avec une réduction du risque d'anémie iatrogène (5).

Figure 1. Algorithme transfusionnel chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 4 mois



CD : Coombs direct ; CE : concentré érythrocytaire ; GS : groupe sanguin ; RAI : recherche d'anticorps irréguliers ; RhK : groupes sanguins RH et KEL

RÉFÉRENCES

1. Shastry S. Moving to the next level of precision medicine with Patient Blood Management. *Global Journal of Transfusion Medicine*. 2021; 6 (1): 3-5
2. Rhamy J. Blood belongs in the patient, not in a tube. *AABB*. 2021; Ref type : online source
3. Reid ME, Lomas-Francis C. in *The Blood Group Antigen Facts Book*. 2<sup>nd</sup> edition. Elsevier Academic Press, London 2004.
4. Lau W. Neonatal and pediatric transfusion. *Clinical Guide to Transfusion (Canadian Blood Services)*. 2017; Chapter 13. Ref type : online source
5. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sanguinis*. 2021; 116 (4): 366-378.
6. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T *et al*. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *British Journal of Haematology*. 2016; 175 (5): 784-828.

**NAME:** Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets\*. Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets\*\*. Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets\*\*\*. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each film-coated tablet contains 24.3 mg sacubitril and 25.7 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)\*. Each film-coated tablet contains 48.6 mg sacubitril and 51.4 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)\*\*. Each film-coated tablet contains 97.2 mg sacubitril and 102.8 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)\*\*\*. For the full list of excipients, see full SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet. Violet white ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with "NVR" on one side and "LZ" on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm\*. Pale yellow ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with "NVR" on one side and "L1" on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm\*\*. Light pink ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with "NVR" on one side and "L11" on the other side. Approximate tablet dimensions 15.1 mm x 6.0 mm\*\*\*. **Therapeutic indications:** Entresto is indicated in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. **Posology and method of administration:** The recommended starting dose of Entresto is one tablet of 49 mg/51 mg twice daily, except in the situations described below. The dose should be doubled at 2-4 weeks to the target dose of one tablet of 97 mg/103 mg twice daily, as tolerated by the patient (see section 5.1 of the full SmPC). If patients experience tolerability issues (systolic blood pressure [SBP]  $\leq$ 95 mmHg, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.4 of the full SmPC). In PARADIGM-HF study, Entresto was administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other angiotensin II receptor blocker (ARB) (see section 5.1 of the full SmPC). There is limited experience in patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, therefore a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily and slow dose titration (doubling every 3-4 weeks) are recommended in these patients (see "Titration" in section 5.1 of the full SmPC). Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level  $>$ 5.4 mmol/l or with SBP  $<$ 100 mmHg (see section 4.4 of the full SmPC). A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered for patients with SBP  $\geq$ 100 to 110 mmHg. Entresto should not be co-administered with an ACE inhibitor or an ARB. Due to the potential risk of angioedema when used concomitantly with an ACE inhibitor, it must not be started for at least 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy (see sections 4.3, 4.4 and 4.5 of the full SmPC). The valsartan contained within Entresto is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations (see section 5.2 of the full SmPC). If a dose is missed, the patient should take the next dose at the scheduled time. Splitting or crushing of the tablets is not recommended. **Special populations:** **Elderly population:** The dose should be in line with the renal function of the elderly patient. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild (Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment. A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered in patients with moderate renal impairment (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). As there is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (eGFR  $<$ 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), Entresto should be used with caution and a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily is recommended. There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of Entresto is not recommended. **Hepatic impairment:** No dose adjustment is required when administering Entresto to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification). There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with AST/ALT values more than twice the upper limit of the normal range. Entresto should be used with caution in these patients and the recommended starting dose is 24 mg/26 mg twice daily. Entresto is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification). **Paediatric population:** The safety and efficacy of Entresto in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available. **Method of administration:** Oral use. Entresto may be administered with or without food. The tablets must be swallowed with a glass of water. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1 of the full SmPC. Concomitant use with ACE inhibitors. Entresto must not be administered until 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy. Known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy. Hereditary or idiopathic angioedema. Concomitant use with aliskiren-containing medicinal products in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR  $<$ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and cholestasis. Second and third trimesters of pregnancy. **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** The most commonly reported adverse reactions during treatment with sacubitril/valsartan were hypotension (17.6%), hyperkalaemia (11.6%) and renal impairment (10.1%) (see section 4.4 of the full SmPC). Angioedema was reported in patients treated with sacubitril/valsartan (0.5%) (see description of selected adverse reactions in the full SmPC). **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions are ranked by System organ class and then by frequency with the most frequent first, using the following convention: very common ( $\geq$ 1/10); common ( $\geq$ 1/100 to  $<$ 1/10); uncommon ( $\geq$ 1/1,000 to  $<$ 1/100); rare ( $\geq$ 1/10,000 to  $<$ 1/1,000); very rare ( $<$ 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are ranked in order of decreasing seriousness. **System organ class; Preferred term; Frequency category. Blood and lymphatic system disorders; Anaemia:** Common. **Immune system disorders;** Hypersensitivity: Uncommon. **Metabolism and nutrition disorders;** Hyperkalaemia\*: Very common; Hypokalaemia: Common; Hypoglycaemia: Common. **Nervous system disorders;** Dizziness: Common; Headache: Common; Syncope: Common; Dizziness postural: Uncommon. **Ear and labyrinth disorders;** Vertigo: Common. **Vascular disorders;** Hypotension\*: Very common; Orthostatic hypotension: Common. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders;** Cough: Common. **Gastrointestinal disorders;** Diarrhoea: Common; Nausea: Common; Gastritis: Common. **Skin and subcutaneous tissue disorders;** Pruritus: Uncommon; Rash: Uncommon; Angioedema\*: Uncommon. **Renal and urinary disorders;** Renal impairment\*: Very common; Renal failure (renal failure, acute renal failure) : Common. **General disorders and administration site conditions;** Fatigue: Common; Asthenia: Common. **Psychiatric disorders;** Hallucinations\*\*: Rare; Sleep disorders: Rare; Paranoia: Very rare. \*See description of selected adverse reactions. \*\*Including auditory and visual hallucinations. **Description of selected adverse reactions:** see full SmPC. **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. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland; EU/1/15/1058/001, EU/1/15/1058/008-010, EU/1/15/1058/017-018, EU/1/15/1058/002-004, EU/1/15/1058/011-013, EU/1/15/1058/019-020, EU/1/15/1058/005-007, EU/1/15/1058/014-016, EU/1/15/1058/021-022. **MODE OF DELIVERY:** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 02/09/2021

	Public Price	Patient co-pay*
ENTRESTO® 24mg/26mg (28 tablets)	€ 67,78	€ 12,10
ENTRESTO® 49mg/51mg (56 tablets)	€ 126,61	€ 12,10
<b>NEW</b> ENTRESTO® 49mg/51mg (168 tablets)	€ 360,62	€ 15,00
ENTRESTO® 97mg/103mg (56 tablets)	€ 126,21	€ 12,10
<b>NEW</b> ENTRESTO® 97mg/103mg (168 tablets)	€ 360,62	€ 15,00



# NEW ESC GUIDELINES

## ENTRESTO® FIRST LINE THERAPY<sup>1</sup>

Receive the latest updates regarding the ESC guidelines on Heart Failure from renowned experts



**Dr. Dupont**  
Cardiologist,  
Heart Failure specialist,  
East Limburg Hospital



**Prof. Pouleur**  
Head of Clinic  
Department of Cardiology,  
Saint Luc Academic Hospital



**Prof. Vachieri**  
Clinical Professor of  
Cardiology and Director of the  
Pulmonary Vascular Diseases  
and Heart Failure Clinic at the  
Erasmus Academic Hospital

WATCHED BY MORE  
THAN 100 HCP'S<sup>2</sup>

It's YOUR turn to discover it now!



\* Regular patient co-pay;

1. Heart Failure 2021 Congress – The treatment recommendations and their clinical implications, Prof. Marco Metra, 29th June 2021.

2. Sum of all clicks and views on LinkedIn, direct mails, RTE and previous advertisement 10/08/2021.

# INNOVATIONS 2021 EN CARDIOLOGIE

En cette année 2021, la Société Européenne de Cardiologie a publié de nouvelles recommandations dans la prise en charge des patients avec une insuffisance cardiaque chronique (1).

Classiquement, les patients présentant de l'insuffisance cardiaque sont catégorisés en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Trois groupes différents sont reconnus :

- 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*).

Cet article va revoir les principes de traitement pharmacologique de ces 3 groupes.

*Agnès Pasquet, Anne Catherine Pouleur*

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

## Medical treatment of chronic heart failure

During the year 2021, the European Society of Cardiology published new recommendations for the management of patients with chronic heart failure (1).

Classically, patients with heart failure have previously been categorized according to the left ventricular ejection fraction (LVEF). Three different groups are currently recognized:

- Patients with reduced LVEF defined as LVEF  $\leq 40\%$ , which is referred to as heart failure with reduced Ejection Fraction).
- Patients with LVEF between 41% and 49%, i.e., slightly reduced, which is referred to as heart failure with mildly reduced ejection fraction or HF<sub>r</sub>EF.
- Patients with signs or symptoms of heart failure with structural or functional cardiac abnormalities or elevated natriuretic peptides and an LVEF  $> 50\%$ , which is referred to as heart failure with preserved ejection fraction or HF<sub>p</sub>EF.

### KEY WORDS

Heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with mildly reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction

## SOMMAIRE

Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque chronique

## AFFILIATIONS

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

## CORRESPONDANCE

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

### INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION RÉDUITE (HFREF)

Le traitement pharmacologique est la pierre angulaire du traitement de l'HFREF. Celui-ci a 3 objectifs majeurs :

- Réduire la mortalité de ces patients
- Diminuer les réhospitalisations dues à une aggravation de l'insuffisance cardiaque
- Améliorer l'état clinique, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients

Les recommandations 2016 proposaient de débiter le traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ACE-I) et un b bloquant et de majorer progressivement les doses jusqu'à la dose recommandée ou la dose maximale tolérée par le patient. Dans un second temps si les patients avec une FEVG < 35% étaient toujours symptomatiques, un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (MRA) (spironolactone) était ajouté au traitement. Si malgré ce traitement, les patients restaient symptomatiques, l'ACE-I était remplacé par un ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) à savoir l'association sacubitril/valsartan.

Les nouvelles recommandations se basent sur une triade : ACE-I ou ARNI, beta bloquants, et minéralocorticoïdes (MRA). Ces 3 classes seront proposées d'emblées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sans attendre une détérioration de la situation avant de les introduire. Les doses vont être augmentées progressivement jusqu'à la dose recommandée ou la dose maximale tolérée. Les b bloquant et les ACE-I peuvent être débutés en parallèle dès que les patients sont stables et euvolemiques. Les minéralocorticoïdes devront être utilisés avec prudence en cas d'insuffisance rénale surtout si elle est sévère ou d'hyperkaliémie (>5 mmol/L). Les ARNI sont encore parfois recommandés en cas de non amélioration clinique sous un traitement par ACE-I mais ils peuvent aussi être proposés d'emblée à la place des ACE-I. En Belgique, le seul ARNI actuellement disponible (sacubitril/valsartan,

Entresto®), n'est remboursé que sur prescription du cardiologue (en première demande), en cas d'insuffisance cardiaque de grade NYHA ≥ 2, avec une fraction d'éjection < 35% malgré un traitement par ACE-I ou Sartan prescrit à dose optimale.

Un quatrième chevalier fait son apparition, les inhibiteurs SGLT-2 (inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose). Initialement, ces traitements étaient destinés au traitement du diabète, ce sont en effet des « glucosuriques ». C'est-à-dire qu'ils augmentent l'excrétion urinaire du glucose et permettent par ce biais de réduire la glycémie. Ils augmentent aussi la natriurèse. L'étude DAPA-HF a démontré que l'ajout de dapaglifozin (Forxiga®) en plus d'un traitement médical optimal chez des patients avec une FEVG < 40% permettait de réduire de 26% la mortalité cardiovasculaire et les réhospitalisations pour dégradation de l'insuffisance cardiaque (2). Le traitement s'accompagne en outre d'une diminution de la mortalité toute cause et d'une amélioration des symptômes d'insuffisance cardiaque. Ces bénéfices se retrouvent que les patients soient diabétiques ou non. L'étude Emperor reduced (empaglifozine, Jardiance®) allait confirmer ces résultats et montrer de plus un effet bénéfique sur la dégradation de la fonction rénale (3). Les propriétés natriurétiques/diurétiques des inhibiteurs SGLT-2 peuvent aussi contribuer à réduire la congestion et les besoins en diurétiques de l'anse (par ex furosémide Lasix®). Actuellement, en Belgique ces médicaments ne sont toutefois remboursés que dans le cadre du diabète mais bientôt ils devraient aussi être remboursés dans l'insuffisance cardiaque (le dapaglifozin Forxiga® est remboursé depuis le 1/2/2022).

À côté de ces 4 traitements à considérer comme les piliers de base du traitement (les 4 fabuleux), d'autres traitements ont également un rôle à jouer dans l'insuffisance cardiaque :

	Classe	Evidence
Les diurétiques de l'anse sont recommandés chez les patients avec des signes et/ou des symptômes de congestion, pour réduire les symptômes d'insuffisance cardiaque, améliorer la capacité d'exercice et réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.	I	C
Les sartans sont recommandés pour réduire les risques d'hospitalisation et de décès cardiovasculaire chez les patients symptomatiques qui ne tolèrent ni les ACE-I ni les ARNI (les patients doivent aussi recevoir un b bloquant et un minéralocorticoïde)	I	B
L'ivabradine peut être proposé chez les patients qui ont une FEVG < 35% en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque de repos >70/min malgré un traitement par b bloquant à la dose maximale tolérée, ACE-I (ou ARNI) et un minéralocorticoïde pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire	IIa	B
L'ivabradine peut être proposé chez les patients qui ont une FEVG < 35% en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque de repos >70/min qui ne tolèrent pas ou ont une contre-indication au b bloquant, en plus d'un traitement par ACE-I (ou ARNI) et un minéralocorticoïde pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire	IIa	C
La digoxine peut être proposée aux patients symptomatiques en rythme sinusal, en plus d'un traitement optimal avec un ACE-I (ou ARNI), un b bloquant et un minéralocorticoïde pour réduire le risque d'hospitalisation (hospitalisations toutes causes et pour insuffisance cardiaque)	IIb	B

## INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION LÉGÈREMENT RÉDUITE (HFMR).

Comme pour toutes les autres formes d'insuffisance cardiaque, les diurétiques sont le traitement de choix pour contrôler les signes et symptômes de congestion (Classe 1C). Malheureusement, comme aucune étude randomisée n'a été réalisée sur cette population de patients, il n'existe pas de recommandations fermes sur le traitement. Celui-ci s'inspire du traitement de l'insuffisance cardiaque à fonction réduite. Les mêmes classes thérapeutiques seront utilisées à savoir : inhibiteur enzyme de conversion (ACE-I), B Bloquant, sartans, minéralocorticoïde, association sacubitril/valsartan (Classe II b)

## INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION PRÉSERVÉE (HFPEF)

A ce jour, aucun traitement n'a démontré son efficacité pour réduire la mortalité et la morbidité des patients avec une insuffisance cardiaque à fonction préservée. Les diurétiques de l'anse sont évidemment le traitement de choix pour réduire les signes et symptômes de congestion cardiaque. Peut-être la situation changera-t-elle dans le futur avec les inhibiteurs des SGLT-2. Une première étude (*Emperor preserved*) va dans le sens d'un intérêt de ces molécules mais ceci doit encore être confirmé. (4) N'oublions pas que l'insuffisance cardiaque à fonction préservée présente de multiples visages : hypertension, maladie coronaire, fibrillation auriculaire, valvulopathie, amyloïdose... Chacun de ceux-ci a bien entendu un traitement spécifique qui peut améliorer les symptômes et conditions de vie des patients.

## CONCLUSION

Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fonction altérée repose actuellement sur 4 piliers : inhibiteur enzyme de conversion (ACE-I) ou association sacubitril/valsartan (ARNI) en association avec des b bloquants, des minéralocorticoïdes (MRA), et un inhibiteur des SGLT-2. Le traitement de ces patients ne se résume pas uniquement aux aspects médicamenteux, d'autres aspects comme la resynchronisation ventriculaire, la mise en place d'un défibrillateur implantable, une activité physique régulière, une modification des habitudes de vie doivent aussi entrer en ligne de compte. Par contre pour l'insuffisance cardiaque à fonction légèrement altérée, le traitement s'inspire de celui de l'insuffisance cardiaque à fonction altérée car il n'existe pas d'étude randomisée démontrant l'efficacité d'un traitement particulier. Il en est de même pour l'insuffisance cardiaque à fonction préservée aucun traitement n'a démontré son efficacité pour réduire la mortalité ou la morbidité. Mais cette pathologie ayant de multiples visages, le traitement des causes sous-jacentes (hypertension, maladie coronaire....) est sans doute une voie d'approche actuelle.

## RÉFÉRENCES

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M *et al.*; 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.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA *et al.*; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, *et al.*; EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461.

PLUS DE 201.000 PATIENTS SOUFFRANT DE DERMATITE ATOPIQUE TRAITÉS PAR DUPIXENT DANS LE MONDE<sup>1</sup>



SHARED RESULTS

SHARED RELIEF

## DUPIXENT® EST INDIQUÉ DANS LE TRAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE SÉVÈRE CHEZ LES PATIENTS ADULTES QUI SONT CANDIDATS À UN TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

» Premier et seul immunomodulateur ciblé inhibant spécifiquement la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, réduisant ainsi l'inflammation sous-jacente persistante de type 2<sup>2,3,6</sup>

» **EFFICACITÉ RAPIDE ET DURABLE:** Amélioration rapide et durable de l'étendue et de la sévérité des lésions, de l'intensité du prurit et des mesures de la qualité de vie<sup>4,5</sup>

» **PROFIL DE SÉCURITÉ À LONG TERME<sup>2</sup>**  
- Pas de suivi requis pour les toxicités au niveau des organes  
• Les réactions indésirables les plus courantes étaient les réactions au point d'injection, la conjonctivite, la blépharite et l'herpès labial



LE TRAITEMENT POUR UN CONTRÔLE A LONG TERME

REMBOURSÉ POUR LES PATIENTS ADULTES SOUFFANT DE DERMATITE ATOPIQUE SÉVÈRE

1. IQVIA Sanofi Integrated DUPIXENT Platform, data through March 2021. 2. Résumé des caractéristiques du produit. 3. Cuellar-Barboza A. Journal of drugs in dermatology. 2020; 19: 209-210. 4. Blauvelt A et al. Lancet 2017; 389: 2287-2303. 5. de Bruin-Weller M et al. Presentation at 27th EADV Congress; 2018; September 12-16; Paris, France. 6. CBiP registry. Accessed on 14/01/2022.

Sanofi Belgium, MAT-BE-2200021 - 1.0 - 01/2022

SANOFI GENZYME

REGENERON

Sanofi et Regeneron collaborent dans le programme de développement et la commercialisation de Dupixent®

**DUPIXENT®**  
(dupilumab)  
CONTINUOUS CONTROL

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Dupilumab 300 mg, solution injectable en seringue préremplie Chaque seringue préremplie à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 ml de solution (150 mg/ml). Dupilumab 300 mg, solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 ml de solution (150 mg/ml). Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection) Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** **Dermatite atopique** *Adultes et adolescents* Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. *Enfants âgés de 6 à 11 ans* Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. *Asthme* Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne (PNS)** Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1). **Posologie Dermatite atopique** *Adultes* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. *Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le tableau 1. **Tableau 1: Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

*Enfants âgés de 6 à 11 ans* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le tableau 2. **Tableau 2: Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 kg à moins de 60 kg	300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) *, à partir de 4 semaines après la dose du jour J15
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines)

\*La dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'interruption du traitement devra être envisagée chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. **Asthme** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : - pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou pour l'asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associée à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. - pour les autres situations : une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique 5.1). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique 4.4). Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme chez le patient. **Polypose naso-sinusienne** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. **Dose oubliée** En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris. **Populations spéciales** *Sujets âgés (≥ 65 ans)* Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Insuffisance rénale** Aucune ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Poids corporel** Aucune ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS (voir rubrique 5.2). Pour les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée toutes les 2 semaines est de 200 mg (< 60 kg) ou de 300 mg (≥ 60 kg). Pour les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée est de 300 mg 1x/4 semaines avec la possibilité d'augmenter à 200 mg 1x/2 semaines (de 15 kg à < 60 kg) et de 300 mg 1x/2 semaines (≥ 60 kg). **Patients pédiatriques** La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants avec un poids corporel < 15 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant un asthme sévère (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La polypose naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie sous-cutanée Le dupilumab en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique, le dupilumab en seringue préremplie est la présentation appropriée pour l'administration à cette population. Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a de légers lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adaptée des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab devra être assurée avant l'utilisation, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés au cours des essais cliniques contrôlés du dupilumab conduits dans la dermatite atopique, l'asthme et la polypose naso-sinusienne étaient : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcéraire ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Dans des études en monothérapie conduites dans la dermatite atopique chez l'adulte, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 1,9 % dans le groupe placebo, 1,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, 1,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine. Dans l'étude en association avec des corticostéroïdes topiques (CST) chez l'adulte, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 7,6 % dans le groupe placebo + CST, 1,8 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST, et 2,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST. Dans les études DRI12544 et QUEST conduites dans l'asthme, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 4,3 % dans le groupe placebo, de 3,2 % dans le groupe dupilumab 200 mg 1x/2 semaines et de 6,1 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines. Dans les études SINUS-24 et SINUS-52 conduites dans la polypose naso-sinusienne, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines et de 4,6 % dans le groupe placebo. **Tableau des effets indésirables** Le dupilumab a été étudié dans 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Les études pivots contrôlées incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée. Le Tableau 3 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique, l'asthme et la polypose naso-sinusienne et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). **Tableau 3 : Liste des effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite* Herpès buccal*
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie

DUPIXENT SERINGUES PRÉREMPLIES 2 x 300 mg	1271,82 €
DUPIXENT SERINGUES PRÉREMPLIES 6 x 300 mg	3796,24 €

<i>Affections du système immunitaire</i>	Rare	Maladie sérique Réaction de type maladie sérique Réaction anaphylactique Angioœdème
	Peu fréquent	
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent	Conjonctivite allergique*
	Peu fréquent	Prurit oculaire** Blépharite** Kératite* Sècheresse oculaire††
	Rare	Kératite ulcéraive††
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Peu fréquent	Rash cutané du visage
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquent	Arthralgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, et gonflement)

\*Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique. †Dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de la bléharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcéraive était peu fréquente. **Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique, asthme et PNS** **Hypersensibilité** Des cas de réaction anaphylactique, d'angioœdème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4). **Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite** Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab par rapport au placebo dans les études conduites dans la dermatite atopique. La conjonctivite ou la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 3 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polypose naso-sinusienne (voir rubrique 4.4). **Eczéma herpeticum** Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. Ces taux sont restés stables à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). **Hyperéosinophilie** Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert dans l'asthme (TRAVERSE). Le taux sanguin moyen d'éosinophiles a diminué jusqu'à être inférieur à sa valeur à l'inclusion à la semaine 20 et a été maintenu jusqu'à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4). **Infections** Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients recevant le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des études cliniques conduites dans l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez 1,0% des patients traités par dupilumab et 1,1% des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,4% des patients recevant le placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo. **Immunogénicité** Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 200 mg 1x/2 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 3 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225). Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Indépendamment de leur âge ou de leur population, environ 2 à 4 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants. Moins de 1 % des patients qui ont reçu dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** **Dermatite atopique** *Adolescents âgés de 12 à 17 ans* La tolérance du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes présentant une dermatite atopique. **Asthme** Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. **Tolérance à long terme** **Dermatite atopique** Le profil de tolérance du dupilumab + CST (CHRONOS) chez les patients adultes présentant une dermatite atopique suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16. La tolérance à long-terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez des patients âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526 et AD-1652. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique. Dans l'étude d'extension de phase 3 en ouvert et multicentrique (OLE) (AD-1225), la tolérance à long terme de doses répétées de dupilumab a été évaluée chez 2 677 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère recevant une posologie de 300 mg une fois par semaine (99,7 %, dont 347 ont été suivis dans cette étude pendant au moins 144 semaines). Le profil de tolérance à long terme observé dans cette étude jusqu'à 3 ans correspondait généralement au profil de tolérance à long terme observé dans les études contrôlées du dupilumab. **Asthme** Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. **Polypose naso-sinusienne** Le profil de tolérance du dupilumab chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne suivis jusqu'à 52 semaines de traitement correspondait au profil de tolérance observé à 24 semaines. **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.afmps.be – E-mail : adversedrugreactions@tagg-afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etal.lu – Tél. : (+352) 24785592 – https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie 75008 Paris France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1229/001 - EU/1/17/1229/002 - EU/1/17/1229/003 - EU/1/17/1229/004 - EU/1/17/1229/005 - EU/1/17/1229/006 - EU/1/17/1229/007 - EU/1/17/1229/008 - EU/1/17/1229/017 - EU/1/17/1229/018 - EU/1/17/1229/019 - EU/1/17/1229/020 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 26 septembre 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 12/2021** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> **DELIVRANCE : SUR PRESCRIPTION MEDICALE**

# INNOVATIONS 2021 EN DERMATOLOGIE

---

## QUE RETENIR EN 2021 ?

Plusieurs innovations sont à mentionner en 2021 dans le domaine de la dermatologie. En particulier dans plusieurs pathologies inflammatoires et immunologiques comme la dermatite atopique, l'urticaire chronique, la pelade ou la maladie de Behçet mais également au niveau oncodermatologique.

Depuis quelques années, la dermatite atopique connaît un nouvel essor avec une meilleure compréhension de son étiopathogénie, la mise en évidence et reconnaissance de comorbidités systémiques associées et l'arrivée des traitements biologiques dans l'arsenal thérapeutique.

Les nouvelles recommandations internationales de 2021 au sujet de l'urticaire chronique clarifient la classification et la prise en charge thérapeutique de cette maladie.

Il existe un espoir de traitement pour les patients atteints de pelade avec des essais prometteurs avec les inhibiteurs de Janus-kinase.

L'apremilast est une nouvelle option thérapeutique remboursée pour les aphtes buccaux dans la maladie de Behçet.

En oncologie, des nouveautés tant au niveau diagnostique que prise en charge voient le jour :

- L'utilisation d'une nouvelle technique d'imagerie cutanée non invasive, la microscopie confocale à réflectance *in vivo*, permet une prise en charge optimisée des patients présentant des tumeurs cutanées malignes ou suspectes de malignité ;
- La chlorméthine, une chimiothérapie locale en gel est efficace et remboursée pour le traitement des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde chez les patients adultes ;
- Une nouvelle technique, la photothérapie dynamique en lumière du jour artificielle, fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique du dermatologue dans la prise en charge des patients greffés présentant des kératoses actiniques.

*Laurence de Montjoye M.D., Ph.D., Axel De Greef M.D., Alexia Degraeuwe M.D., Evelyne Harkemanne M.D., Romane Thirion M.D., Laura Nobile M.D., Pierre-Dominique Ghislain M.D., Marie Baeck M.D., Ph.D*

**MOTS-CLÉS** ► Abrocitinib, Atopic Dermatitis Score 7, apremilast, baricitinib, chlorméthine, dermatite atopique, dupilumab, kératose actinique, maladie de Behçet, microscopie confocale à réflectance, mycosis fongoïde, photothérapie dynamique en lumière du jour artificielle, ruxolitinib, tofacitinib, tralokinumab, upadacitinib, urticaire chronique.

## What was new in 2021?

Several innovations in dermatology in 2021 should be mentioned, particularly in the field of inflammatory and immunological diseases, such as atopic dermatitis, chronic urticaria, alopecia areata or Behçet's disease, but also in oncodermatology.

For the past few years, advances have been made in atopic dermatitis leading to a better understanding of the pathogenesis, identification of comorbidities, and emergence of new biological treatments.

In the course of the year 2021, international guidelines for chronic urticaria clarified the classification and therapeutic management of this disease.

Treatment of patients with alopecia areata became more promising through the advent of Janus kinases inhibitors, leading to encouraging results.

Apremilast became a new treatment option being reimbursed for oral ulcers in Behçet's disease.

In onco-dermatology, several new developments in both diagnosis and management were made:

- Reflectance confocal microscopy is a non-invasive optical imaging technique that was made available for managing patients with suspected malignant skin lesions;
- Chlormethine, a local chemotherapy gel, was shown to be effective and is thus being reimbursed for treating cutaneous T-cell lymphoma mycosis fungoides type in adult patients;
- Simulated daylight-mediated photodynamic therapy is a new technique, which was made available for the therapeutic arsenal designed to manage transplant patients with actinic keratoses.

### KEY WORDS

Abrocitinib, Atopic Dermatitis Score 7, apremilast, baricitinib, chlormethine, atopic dermatitis, dupilumab, actinic keratose, Behçet's disease, reflectance confocal microscopy, mycosis fungoides, simulated daylight-mediated photodynamic therapy, ruxolitinib, tofacitinib, tralokinumab, upadacitinib, chronic urticaria

## SOMMAIRE

### **Dermatite atopique : quoi de neuf en 2021 ?**

*Axel De Greef, Alexia Degraeuwe, Marie Baeck*

### **Recommandations internationales 2021 pour les patients atteints d'urticaire chronique**

*Laurence de Montjoye*

### **La pelade : un espoir thérapeutique ?**

*Marie Baeck*

### **Aphtes buccaux et maladie de Behçet : l'apremilast comme nouvelle option thérapeutique**

*Pierre-Dominique Ghislain*

### **Le Ledaga® : commercialisation d'un nouveau traitement topique dans le mycosis fongoïde en Belgique**

*Axel De Greef, Laurence de Montjoye*

### **La microscopie confocale à réflectance**

*Evelyne Harkemane*

### **Place de la photothérapie dynamique en lumière du jour artificielle dans la prise en charge des carcinomes cutanés du patient greffé**

*Romane Thirion, Laura Nobile*

## AFFILIATIONS

Service de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles.

## CORRESPONDANCE

Pr. Laurence de Montjoye, M.D., Ph.D.

Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain)

Service de Dermatologie

Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgium

+32 (0)27647955 / Fax: +32 (0)764 89 58

laurence.demontjoye@uclouvain.be

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire cutanée chronique qui touche 25% des enfants et 2-8% des adultes dans les pays industrialisés (1). Cette affection est également responsable d'un large spectre de comorbidités et d'un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Depuis quelques années, la DA connaît un nouvel essor avec une meilleure compréhension de son étiopathogénie et en particulier des mécanismes immunologiques impliqués, la mise en évidence et reconnaissance de comorbidités systémiques associées et l'arrivée des traitements biologiques dans l'arsenal thérapeutique.

En 2021, les principales nouveautés sont :

1. Au niveau de la physiopathologie de la DA, des études récentes suggèrent (2):
  - i. le rôle clé du TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*), de l'interleukine (IL)-25 et de l'IL-33 dans la déviation immunitaire de type 2 ;
  - ii. le rôle des cytokines Th2 dans la perturbation du métabolisme lipidique des membranes cellulaires de l'épiderme ;
  - iii. l'hyper-innervation de l'épiderme et l'augmentation du nombre de médiateurs pruritogènes dans la peau des patients atopiques, notamment l'IL-4, l'IL-13 et la périostine.
2. La DA n'est plus considérée comme une affection purement cutanée. Un nombre croissant d'études mettent en évidence une association avec des comorbidités non-atopiques, telles que l'anxiété, les troubles du sommeil, la dépression et le suicide, les infections, les maladies cardiovasculaires et auto-immunes (3,4). Cette dimension systémique est importante à considérer dans la prise en charge globale de ces patients.
3. Le tralokinumab (Adtralza<sup>®</sup>), anti-IL-13 qui lie l'interleukine-13 soluble, a reçu l'approbation de l'EMA (*European Medicines Agency*) au mois de juin 2021 (5). Il est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique et rejoint le dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>), inhibiteur de l'IL4 et IL-13, seule biothérapie actuellement remboursée en Belgique dans la DA. Les études de phase III montrent qu'une excellente efficacité avec 25% à 33% des patients sous tralokinumab qui présente une réduction de 75% de leur EASI (score clinique évaluant l'extension et l'intensité des lésions d'eczéma) après 16 semaines de traitement lorsqu'il est pris seul, voire jusque 56% des patients en association avec les dermocorticoïdes (6,7). Son profil de sécurité est également remarquable, l'initiation du traitement ne requérant pas de bilan spécifique notamment infectieux.
4. Les inhibiteurs de Janus-kinase (JAK) contribuent également à la révolution thérapeutique de la prise en charge de la DA. En effet, plusieurs molécules comme le baricitinib, l'upadacitinib ou l'abrocitinib sont maintenant autorisés par l'EMA dans le traitement de la DA modérée à sévère. Ils présentent l'avantage d'une prise orale et leur efficacité semble inédite. Le baricitinib (Olmiant<sup>®</sup>) (inhibiteur de JAK 1 et 2) permet une amélioration significative de l'atteinte cutanée et du prurit après 16 semaines, qui se maintient après 68 semaines de traitement (8). Deux inhibiteurs spécifiques de JAK 1, l'upadacitinib (Rinvoq<sup>®</sup>) et l'abrocitinib (Cibinqo<sup>®</sup>), ont montré leur efficacité dans des études de phase III, efficacité qui semble même supérieure aux anti-IL-4/IL-13 (9,10). Parmi leurs effets secondaires potentiels de ces inhibiteurs de JAK ou « *small molecules* », notons entre autres le risque infectieux, des troubles lipidiques, une élévation des CK et des accidents thrombo-emboliques. Leur profil de sécurité au niveau oncologique doit également encore être précisé.
5. Face à toutes ces nouvelles thérapies, une évaluation précise de la sévérité clinique de la maladie et de son impact pour le patient est fondamentale. De nombreux scores cliniques sont disponibles tels que l'EASI, SCORAD pour l'évaluation des symptômes objectifs de la DA et le Prurit-NRS et DLQI pour les symptômes subjectifs. Toutefois, ces scores sont extrêmement « *time consuming* », évaluent les symptômes objectifs ou subjectifs mais rarement les deux simultanément, et ne reflètent l'état du patient qu'au moment de la consultation. Hors, il est bien connu que la DA est une pathologie dont l'évolution est faite de poussées et rémissions imprévisibles. Notre service de Dermatologie a mis au point un nouveau score clinique de la DA : le *Atopic Dermatitis Score 7* (ADS7) (figure 1) (11). Ce score évalue l'extension quotidienne de l'eczéma ainsi que le fardeau de la maladie. Il est extrêmement simple d'utilisation et rempli par le patient lui-même. En comparaison avec les scores existants, ce score semble permettre une meilleure évaluation de l'activité de la maladie entre deux consultations et donc une prise en charge plus adaptée. Une étude est actuellement en cours pour valider ce score sur une large cohorte multicentrique.

Figure 1. Atopic Dermatitis Score 7 (ADS7)

Veuillez remplir quotidiennement le tableau à la page suivante, en graduant vos lésions cutanées de 0 à 4 et vos symptômes de démangeaisons, douleurs et gêne de 0 à 4. Veuillez suivre la gradation expliquée ci-dessous.

	Lésions
0	La peau n'est pas sèche ; il n'existe aucune rougeur ni aucune croûte.
1	La peau est sèche sur au moins la moitié de sa surface.
2	Une surface correspondant à moins de 5 paumes de main est couverte de rougeurs ou de croûtes.
3	Une surface correspondant à plus de 5 paumes de main (mais moins de la moitié de l'ensemble de la peau) est couverte de rougeurs ou de croûtes.
4	Au moins la moitié de la peau est couverte de rougeurs ou de croûtes.
	Démangeaisons/douleurs/gêne
0	« Je n'ai pas de démangeaisons ; mon eczéma ne perturbe pas mon sommeil ou mes activités quotidiennes. »
1	« J'ai quelques démangeaisons, qui ne perturbent ni mon sommeil ni mes activités quotidiennes. »
2	« Mes démangeaisons/douleurs sont importantes : elles m'ont réveillé au moins une fois au cours de la nuit précédente et/ou m'ont empêché de réaliser une ou plusieurs de mes activités quotidiennes. »
3	« Mes démangeaisons/douleurs sont intenses : elles ont altéré la qualité de mon sommeil et/ou m'ont empêché de réaliser plusieurs de mes activités quotidiennes et/ou ont entraîné une gêne vis-à-vis du regard des autres. »
4	« Mes démangeaisons/douleurs sont insupportables : elles m'ont tenu éveillé la majeure partie de la nuit et/ou ont empêché toute activité normale au cours de ma journée et/ou m'ont empêché de sortir de chez moi par peur du regard des autres. »

RÉFÉRENCES

- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.
- Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021;48(2):130-139.
- Ben Abdallah H, Vestergaard C. Atopic dermatitis, hypertension and cardiovascular disease. *Br J Dermatol.* 2021;10.1111/bjd.20802.
- Helmert C, Haufe E, Heinrich L, et al. Atopic dermatitis and depressive symptoms. Results of the German national AD Registry TREATgermany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;10.1111/jdv.17812.
- Adtralza | European Medicines Agency [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adtralza>
- Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021;184(3):437-449.
- Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):450-463.
- Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2021;157(6):691-699.
- Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Dermatol.* 2021 Dec 15;]. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047-1055.
- Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101-1112.
- Darrigade AS, Colmant C, de Montjoye L, et al. Atopic Dermatitis Score 7 (ADS7): A promising tool for daily clinical assessment of atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(5):1264-1266.

L'urticaire chronique est une maladie inflammatoire qui touche la peau, provoquant des plaques érythémateuses infiltrées, labiles et prurigineuses et/ou des angio-œdèmes. On parle d'urticaire chronique lorsque les symptômes durent depuis plus de six semaines. Au sein des urticaires chroniques, on distingue d'une part les urticaires chroniques inductibles lorsque les symptômes sont uniquement provoqués par des facteurs tels que le soleil, le froid ou la pression, et d'autre part les urticaires chroniques spontanées (UCS) où les symptômes apparaissent sans facteurs déclenchants. Il reste encore de nombreuses inconnues sur les mécanismes physiopathologiques en cause dans l'UCS. Les mastocytes sont des cellules clés mais d'autres cellules sont également impliquées tels que les basophiles, les éosinophiles, les neutrophiles et les lymphocytes (1). La participation de mécanismes autoimmuns et plus particulièrement d'autoanticorps semble être prédominante chez une certaine proportion de patients atteints d'UCS (2).

En 2021, de nouvelles recommandations internationales ont été éditées sur la définition/classification et prise en charge de l'urticaire chronique (3). Plusieurs changements ont été introduits par rapport aux dernières recommandations de 2014 (4).

D'un point de vue physiopathologique, deux sous-types d'UCS ont été définis. D'une part, les patients avec des autoanticorps de type IgE dirigés contre des peptides du soi qu'on classe en UCS avec autoimmunité de Type I (ou CSU « autoallergique ») et d'autre part, les patients avec des autoanticorps de type IgG activant directement les mastocytes, qu'on classe en UCS auto-immune de Type IIb.

Le diagnostic de l'urticaire chronique est essentiellement clinique. Pour les urticaires inductibles, des tests de provocations sont indiqués. Pour les UCS, le diagnostic est

posé cliniquement et un bilan biologique très sommaire est indiqué comprenant un dosage de la CRP et une formule sanguine. Des examens plus étendus sont uniquement indiqués si des arguments cliniques et biologiques orientent vers un autre diagnostic telles qu'une maladie auto-inflammatoire ou une vasculite urticarienne.

Dans les nouvelles recommandations, ont été ajoutés, pour les centres de référence, un dosage des IgE totaux et des IgG anti-TPO. Ces deux analyses sont utiles pour classer les patients en UCS avec autoimmunité de Type I ou de Type IIb.

En routine, nous avons à notre disposition différents scores de type PROM (« Patient-reported outcome measures») pour évaluer l'activité de la maladie, l'impact sur la qualité de vie et également le contrôle de la maladie.

En 2021, il est recommandé de se baser sur le score de contrôle de la maladie (score UCT) pour évaluer la réponse au traitement.

Concernant le traitement, le premier palier sont les antihistaminiques de seconde génération, à majorer à 4x la dose si nécessaire. Le deuxième palier est l'ajout d'omalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE, à majorer si nécessaire (jusqu'à 600mg/2 semaines au maximum) et le troisième palier est l'ajout de ciclosporine aux antihistaminiques.

L'association de différentes molécules d'antihistaminiques et la majoration d'antihistaminiques à plus de 4x la dose ne sont pas recommandés.

Les corticoïdes systémiques sont à proscrire au long court dans l'urticaire chronique.

Des nouveaux traitements prometteurs sont encore à l'étude tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton ou le dupilumab (module les effets de l'IL-4/IL-13).

### RÉFÉRENCES

1. Giménez-Arnau AM, de Montjoye L, Asero R, *et al.* The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2195-2208.
2. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1772-1781.e1771.
3. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, *et al.* The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2021.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, *et al.* The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69:868-887.

## La pelade : un espoir thérapeutique ?

Marie Baeck

La pelade est une pathologie dermatologique auto-immune caractérisée par une perte brutale de cheveux ou de poils. Elle fait partie des alopecies acquises non cicatricielles c'est-à-dire qu'elle possède un caractère réversible. Sa prévalence est d'environ 2% dans la population générale (1,2).

Il existe différentes formes de pelade avec des degrés de sévérité variables : la pelade en plaque ou *alopecia areata* (AA), la pelade décalvante totale (perte de cheveux sur l'entièreté du cuir chevelu mais pas sur le reste du corps) et la pelade universelle (perte de tous les cheveux et poils sur l'entièreté du corps). C'est une maladie imprévisible. Les repousses spontanées sont courantes, néanmoins, une grande majorité des patients subiront plusieurs épisodes de chutes de cheveux au cours de leur vie.

Les facteurs de mauvais pronostics sont les présentations totale et universelle, une atteinte occipitale, un développement à un âge précoce, une évolution de plusieurs années, une association à d'autres affections immunologiques, et une histoire familiale (3). Cette pathologie est régulièrement associée à des comorbidités comme d'autres pathologies auto-immunes (thyroïdites, vitiligo) ou encore à la dermatite atopique (DA). De plus, elle a des conséquences psychologiques et sociales fréquentes et non négligeables (2).

Parmi les traitements proposés, les plus utilisés sont les corticoïdes en topique, en intra-lésionnel ou en systémique, le minoxidil en solution de 2 ou de 5 %, l'immunothérapie locale et les immunomodulateurs systémiques tels que le méthotrexate ou la cyclosporine. Cependant, la réponse à ces traitements est extrêmement variable en fonction des individus et décevante dans la plupart des cas avec un risque élevé de rechute à l'arrêt du traitement.

Un espoir est cependant permis avec la mise en évidence de l'efficacité des inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) (4-7). Plusieurs inhibiteurs de JAK sont étudiés dans cette maladie notamment le tofacitinib, le ruxolitinib, et le baricitinib, mais aucun ne bénéficie encore d'une AMM dans le traitement de la pelade. Cependant, ils laissent présager de bons résultats avec un taux élevé de repousse. Plusieurs éléments restent à préciser, notamment, le profil de sécurité de ces molécules, la durée du traitement avec prise en compte du risque des rechutes à l'arrêt.

D'autre part, le dupilumab, traitement ayant l'AMM dans la DA, a montré des résultats positifs dans la prise en charge de la pelade en particulier chez les patients de sexe féminin et en cas d'atopie associée (8,9). Il nécessite toutefois un temps prolongé avant de générer une amélioration mais présente un excellent profil de tolérance et de sécurité.

## RÉFÉRENCES

1. Pourang A, Mesinkovska NA. New and Emerging Therapies for Alopecia Areata. *Drugs*. 2020 May;80(7):635-646.
2. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 16;3:17011.
3. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med*. 2021 May;21(2):215-230.
4. Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):68-87.
5. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 May;33(5):850-856.
6. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ et al. Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Dec;9(4):655-683.
7. Wang EHC, Sallee BN, Tejada CI, Christiano AM. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2018 Sep;138(9):1911-1916.
8. Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun 13:S0190-9622(19)30973-9.
9. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$ ) for alopecia areata patients. *Allergy*. 2021 Aug 30. doi: 10.1111/all.15071. Epub ahead of print.

L'apremilast est déjà bien connu pour le psoriasis et l'arthrite psoriasique ; il s'agit d'un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, administré sous forme de comprimés (30 mg, 2x/jour). D'autres indications sont actuellement envisagées en particulier le traitement de la maladie de Behçet (1).

Ainsi, la sécurité et l'efficacité de l'apremilast ont été évaluées dans une étude de phase 3, multicentrique, randomisée et contrôlée *versus* placebo (RELIEF) chez des patients adultes atteints de la maladie de Behçet (MB) active avec des ulcères buccaux (2). La population étudiée répondait aux critères du Groupe d'étude international (*International Study Group*, ISG) pour la MB, avec des antécédents de lésions cutanées (98,6 %), d'ulcères génitaux (90,3 %), de manifestations musculo-squelettiques (72,5 %), de manifestations oculaires (17,4 %), de manifestations du système nerveux central (9,7 %), de manifestations gastro-intestinales (9,2 %) et d'épididymite (2,4 %) et d'atteinte vasculaire (1,4 %).

Les résultats suivants ont été observés :

1. Mesure des ulcères buccaux : l'apremilast 30 mg deux fois par jour a entraîné une amélioration significative des ulcères buccaux. La moitié des patients avait une réponse complète à la semaine 12, et les ¾ une réponse partielle ;
2. Changement moyen de la douleur des ulcères buccaux : l'amélioration est deux fois meilleure pour l'apremilast, par rapport au placebo ;
3. Amélioration de la qualité de vie : l'apremilast 30 mg deux fois par jour a entraîné une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie (QdV) à la semaine 12, comme le démontre le questionnaire sur la QdV de la MB ( $p = 0,0003$ ).
4. Chez les patients initialement randomisés pour recevoir l'apremilast 30 mg deux fois par jour qui sont restés dans l'étude, l'amélioration du nombre des lésions, de la douleur associée et de la qualité de vie s'est maintenue à la semaine 64.

L'apremilast vient de recevoir son autorisation européenne de mise sur le marché dans l'indication « aphtes buccaux liés à la maladie de Behçet » ; les procédures pour le remboursement en Belgique sont en cours.

### RÉFÉRENCES

1. Izuka Y, Takase-Minegishi K, Hirahara L, *et al.* Beneficial Effects of Apremilast on Genital Ulcers, Skin Lesions, and Arthritis in Patients With Behçet's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mod Rheumatol.* 2021 Nov 10:roab098. doi: 10.1093/mr/roab098. Epub ahead of print. PMID: 34752620.
2. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, *et al.* Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Sep-Oct;39 Suppl 132(5):80-87.

Disponible sur le marché belge depuis le 15 décembre 2021, la chlorméthine (Ledaga®) est indiquée dans le traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongioïde (MF) chez les patients adultes. Il s'agit d'une chimiothérapie locale en gel (agent alkylant) prescrite dans les stades précoces du MF (en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement) ou en thérapie adjuvante dans les stades avancés (1).

La réponse globale est de 70-80%, avec une réponse complète de 8-20%. Il existe plusieurs profils de réponse (précoce, intermittent et tardif). Une réponse peut être observée dès le premier mois de traitement mais le taux de réponse optimal est observé entre 8 et 10 mois d'où l'importance de poursuivre le traitement (2,3).

Le RCP (résumé de caractéristiques du produit) indique la posologie d'une application par jour. Les centres spécialisés (4) proposent quant à eux en pratique l'application du gel 2 à 3 fois par semaine, ensuite avec une augmentation

progressive de la fréquence en fonction du résultat et de la tolérance. Les dermocorticoïdes puissants/très puissants peuvent être appliqués les autres jours. Leur utilisation concomitante augmente l'efficacité globale du traitement, tout en diminuant le risque d'effets secondaires (5). Les effets secondaires sont principalement cutanés, localisés aux zones d'application et apparaissant dans les 2 à 6 premiers mois de traitement. Il s'agit principalement d'un érythème prurigineux, d'origine irritatif, modéré à sévère, rarement érosif. A noter que cet érythème aurait des vertus thérapeutiques, les patients présentant un taux de réponse plus élevé après de fortes réactions locales irritatives (6).

Il n'y a pas de passage systémique rapporté ni de toxicité hématologique. Il est contre-indiqué pendant la grossesse.

Des cas d'eczéma de contact allergique ont été décrits (7). Des tests épicutanés peuvent être réalisés mais ils ne sont pas standardisés.

## RÉFÉRENCES

1. Kim EJ, Guitart J, Querfeld C, *et al.* The PROVe Study: US Real-World Experience with Chlormethine/ Mechlorethamine Gel in Combination with Other Therapies for Patients with Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(3):407-414.
2. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, *et al.* Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):25-32.
3. Geskin LJ, Kim EJ, Angello JT, Kim YH. Evaluating the Treatment Patterns of Chlormethine/Mechlorethamine Gel in Patients With Stage I-IIA Mycosis Fungoides: By-time Reanalysis of a Randomized Controlled Phase 2 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(2):119-124.e4.
4. Geskin LJ, Bagot M, Hodak E, Kim EJ. Chlormethine Gel for the Treatment of Skin Lesions in All Stages of Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma: A Narrative Review and International Experience. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(4):1085-1106.
5. de Quatrebarbes J, Estève E, Bagot M, *et al.* Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141(9):1117-1120.
6. D'Incan M. Lymphomes cutanés – flash pratique. Journées Dermatologiques de Paris, 1 décembre 2021, Palais des Congrès, Paris, France.
7. Gilmore ES, Alexander-Savino CV, Chung CG, Poligone B. Incidence and types of contact dermatitis after chlormethine gel treatment in patients with mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma: The MIDAS study. Presented at the 4th World Congress of Cutaneous Lymphomas. 12-14 February 2020

La microscopie confocale à réflectance (MCR) *in vivo* est une technique d'imagerie cutanée non invasive dont l'intérêt a été démontré dans le diagnostic des cancers cutanés mélanocytaires et non mélanocytaires (1,2). L'utilisation de cette technique permet de prendre en charge les tumeurs cutanées posant une difficulté diagnostique et/ou une difficulté de prise en charge adéquate en raison principalement de la difficulté à définir les marges chirurgicales.

Une publication récente de 2021 met en lumière l'apport indéniable de la MCR pour la délimitation pré-opératoire des marges latérales des lentigos malins (mélanomes de Dubreuilh) du visage et du cuir chevelu (3). La MCR permet ainsi de limiter les chirurgies extensives et mutilantes pour les patients sans avoir recours à la technique de la collerette ou encore à des examens extemporanés tout en réduisant significativement le temps opératoire et le temps d'anesthésie du patient. Une nouvelle indication de la MCR réside également dans la surveillance clinique des récurrences des tumeurs non-mélanocytaires (carcinomes basocellulaires et spinocellulaires) difficilement détectables et le monitoring post-traitement par imiquimod ou photothérapie dynamique des carcinomes basocellulaires superficiels et des champs de cancérisation de kératoses actiniques (4).

En conclusion, la MCR *in vivo* permet une prise en charge optimisée des patients présentant des tumeurs cutanées malignes ou suspectes de malignité. Elle a la capacité de poser un diagnostic fiable de tumeurs difficiles à différencier cliniquement et en dermoscopie qui imposent souvent des examens histologiques multiples et répétés chez un même patient. À cette morbidité s'ajoute parfois une chirurgie qui doit être large en raison de la mauvaise limitation de ces tumeurs malignes. L'utilisation de la MCR dans ces cas compliqués permet à la fois de poser un diagnostic le jour même de la consultation et d'éviter des biopsies itératives pré-opératoires où un délai minimal d'une semaine est requis pour recevoir le résultat de l'analyse histologique. Ainsi, cette procédure présente l'avantage d'accélérer le délai de prise en charge des tumeurs cutanées malignes. Attention toutefois que l'utilisation de cette technologie nécessite cependant une formation spécifique afin d'interpréter les images générées par la MCR.

### RÉFÉRENCES

1. Dinnes, J. *et al.* Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2018). doi:10.1002/14651858.CD013190
2. Schneider, S. L. *et al.* Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles. *J. Am. Acad. Dermatol.* 80, 1114–1120 (2019).
3. Elshot, Y. S. *et al.* Handheld reflectance confocal microscopy: Personalized and accurate presurgical delineation of lentigo maligna (melanoma). *Head Neck* 43, 895–902 (2021).
4. Shahriari, N., Grant-Kels, J. M., Rabinovitz, H., Oliviero, M. & Scope, A. Reflectance confocal microscopy: Principles, basic terminology, clinical indications, limitations, and practical considerations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 84, 1–14 (2021).

## Place de la photothérapie dynamique en lumière du jour artificielle dans la prise en charge des carcinomes cutanés du patient greffé

Romane Thirion, Laura Nobile

Trente-cinq à 50% des patients greffés développeront au moins un cancer de la peau dans les dix ans suivant leur transplantation. Le carcinome spinocellulaire (CSC) est la néoplasie cutanée la plus fréquemment rencontrée dans cette population et il a été démontré que son agressivité et sa capacité à métastaser sont plus élevées que chez les sujets immunocompétents (1).

Les kératoses actiniques (KA) sont considérées comme des lésions cutanées précancéreuses avec un risque annuel de transformation en CSC compris entre 0,03 et 20% selon les facteurs de risque du patient et le degré de dysplasie de la lésion (2). Les principaux facteurs de risque étant l'exposition aux rayons ultraviolets et la durée du traitement immunosuppresseur (1).

Par ailleurs, les KA sont fréquemment associées à un champ de cancérisation, défini comme une zone péritumorale comportant des anomalies infracliniques et multifocales ayant les mêmes modifications génétiques que la KA elle-même, et pouvant être le lit de récurrences ou d'apparition de nouveaux CSC (1).

Le traitement des KA du patient greffé doit donc tenir compte de ce champ de cancérisation. Bien que l'application de topiques tels que le 5-fluorouracile ou l'imiquimod soient des techniques validées dans la prise en charge des KA et du champ de cancérisation, la photothérapie dynamique s'est avérée supérieure en terme d'efficacité (1,3).

La photothérapie dynamique conventionnelle (PTDc) consiste en l'application topique de méthyl aminolévulinate (MAL, Metvix®), un précurseur de protoporphyrine IX (PPIX). La PPIX est un agent photosensibilisant qui va s'accumuler préférentiellement dans les cellules dysplasiques. Après une pose de 3 heures sous occlusion, la zone est nettoyée et exposée à une lumière rouge pour une durée de 8 minutes environ (variable selon la lampe utilisée). Cela va entraîner la formation de dérivés réactifs de l'oxygène et la destruction sélective des cellules dysplasiques (4). Outre le traitement des KA et du champ de cancérisation, la PTDc est efficace dans le traitement des carcinomes basocellulaires (CBC) superficiels, de certains

CBC nodulaires et de carcinomes épidermoïdes in situ/maladie de Bowen (5). Elle est également supérieure à la chirurgie en terme de résultat esthétique pour ces lésions superficielles (6). La principale limitation de la PTDc est la douleur ressentie lors de l'illumination, surtout lors de la prise en charge de larges champs, ce qui tend à diminuer la compliance des patients (7).

Une alternative à la PTDc est la photothérapie dynamique en lumière du jour (PTDdl). Le MAL est appliqué sur la zone à traiter après la pose d'une crème photoprotectrice, sans occlusion. Le patient doit ensuite s'exposer à la lumière du jour dans les 30 minutes qui suivent, pour une durée de 2 heures (5). Tous les pics d'absorption de la PPIX se retrouvent dans le spectre de la lumière visible (8) et la production ainsi que l'activation continue de PPIX pendant les 2 heures d'exposition permettent de diminuer fortement les douleurs (9). Le principal inconvénient de cette technique est qu'elle est dépendante des conditions climatiques, avec une diminution de la synthèse de PPIX en cas de faible ensoleillement et de baisse des températures (8).

Plus récemment, des lampes ont été développées dans le but de mimer la lumière du jour et de permettre d'effectuer le traitement quelles que soient les conditions climatiques (photothérapie dynamique en lumière du jour artificielle – PTDdla) (7). En plus de diminuer de façon significative les douleurs, la PTDdl et la PTDdla seraient plus efficaces que la PTDc dans la prise en charge des KA et de leur champ de cancérisation (6). Elles ne sont cependant pas une indication validée dans la prise en charge des CBC ni des CSC.

En conclusion, les cancers cutanés et les KA font partie des complications à long terme les plus fréquentes des patients greffés (1). Le traitement précoce des KA ainsi que la prise en charge du champ de cancérisation par PTDdla permettent de réduire la mortalité et la morbidité liées aux CSC, ce qui lui confère une réelle place dans la prise en charge dermatologique des patients greffés (3). Cette nouvelle technique fera également partie de l'arsenal thérapeutique du dermatologue dans la prise en charge des patients non greffés présentant de multiples KA.

	Photothérapie conventionnelle	Photothérapie en lumière du jour	Photothérapie en lumière du jour artificielle
<b>Indications validées en onco-dermatologie</b>	KA CBC superficiels CBC macronodulaires CSC in situ et maladie de Bowen	KA	KA
<b>Contre-indications</b>	Autres CBC (micronodulaires, pigmentés, scérodermiformes, ...) CSC invasifs Tumeurs mélanocytaires	CBC CSC in situ/invasifs Tumeurs mélanocytaires	CBC CSC in situ/invasifs Tumeurs mélanocytaires
<b>Temps de pose</b>	3 heures	< 30 minutes	< 30 minutes
<b>Durée d'illumination</b>	8 minutes (variable selon la lampe utilisée)	2 heures	2 heures
<b>Douleurs</b>	Importantes	Limitée	Limitée
<b>Résultats esthétiques</b>	Excellents	Excellents	Excellents
<b>Limitations principales</b>	Douleurs	Conditions climatiques médiocres Indication limitée aux KA	Indication limitée aux KA

KA= kératose actinique ; CBC = carcinome basocellulaire ; CSC = carcinome spinocellulaire

## RÉFÉRENCES

- Hasson A, Navarrete-Dechent C, Nicklas C, de la Cruz C. Topical photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid for the treatment of actinic keratosis and reduction of photodamage in organ transplant recipients: a case-series of 16 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(4):448-53.
- Sousa ACDS, Campos MAC, Baptista AM, Menezes NMBVN. Daylight photodynamic therapy in 25 patients with actinic keratosis and evaluation of efficacy by confocal microscopy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Mar;25:414-416.
- Basset-Seguín N, Baumann Conzett K, Gerritsen MJ, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GF, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jan;27(1):57-66.
- Jetter N, et al. Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review. *Am J Clin Dermatol.* 2018. 2018 Aug;19(4):543-557.
- Morton CA, Braathen LR. Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Oct;19(5):647-656.
- O'Gorman SM, Clowry J, Manley M, McCavana J, Gray L, Kavanagh A et al. Artificial White Light vs Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2016 Jun 1;152(6):638-44.
- Kellner C, Bauriedl S, Hollstein S, Reinhold U. Simulated-daylight photodynamic therapy with BF-200 aminolaevulinic acid for actinic keratosis: assessment of the efficacy and tolerability in a retrospective study. *Br J Dermatol.* 2015 Apr;172(4):1146-8.
- Mordon S, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, Vicentini C, Maire C, Deleporte P, et al. Can daylight-PDT be performed indoor? *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Dec;153(6):811-816.
- Philipp-Dormston WG, Sanclemente G, Torezan L, Tretti Clementoni M, Le Pillouer-Prost A, Cartier H, et al. Daylight photodynamic therapy with MAL cream for large-scale photodamaged skin based on the concept of 'actinic field damage': recommendations of an international expert group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Jan;30(1):8-15.

# INNOVATIONS 2021 EN ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE

L'année 2021 en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques a vu l'arrivée de nouveaux traitements médicaux, notamment du syndrome de Cushing et de l'hypercholestérolémie ainsi que la remise au goût du jour de traitements déjà anciens mais qui n'avaient pas réellement trouvé leur place dans notre arsenal thérapeutique.

Tous ces traitements sont prometteurs, parce qu'efficaces et bien tolérés. Même si certains ne sont pas encore immédiatement disponibles en Belgique, il nous a paru utile de vous les présenter dès aujourd'hui car ils illustrent bien le dynamisme persistant de la recherche clinique dans le secteur, même si nos activités ont été quelque peu contrariées par la pandémie actuelle. Bonne lecture !

*Maria-Cristina Burlacu, Raluca-Maria Furnica, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter, Michel P Hermans, Jean-Paul Thissen*

**MOTS-CLÉS** ► Thyroïde, nodule, thermoablation, syndrome de Cushing, cortisol, inhibiteur de la stéroïdogenèse, acide bempédoïque, cholestérol, ezetimibe, statines, obésité, syndrome métabolique, traitement diététique

## 2021 innovations in endocrinology and diabetology

The 2021 year in endocrinology, diabetology, and metabolic diseases saw the arrival of new medical treatments, notably for Cushing's syndrome and hypercholesterolemia, in addition to the revival of treatments that were already known, yet without finding their correct place within our therapeutic arsenal.

All these treatments were likely promising, because of being effective and well tolerated. Although some of them are not yet available in Belgium, we thought it useful to actually discuss them, as they well illustrate the continuing dynamism of clinical research within this sector, whereas our activities have been somewhat thwarted by the current pandemic. We sincerely hope you enjoy the reading!

### KEY WORDS

Thyroid gland, thermoablation, Cushing's syndrome, cortisol, steroidogenesis inhibitor, bempedoic acid, cholesterol, ezetimibe, statin, obesity, metabolic syndrome, dietary intervention

## SOMMAIRE

### Le traitement non-chirurgical des nodules thyroïdiens

*Maria-Cristina Burlacu*

### Osilodrostat, une nouvelle option thérapeutique efficace pour les patients atteints d'un syndrome de Cushing

*Raluca-Maria Furnica, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter*

### Un nouveau traitement de l'hypercholestérolémie : l'acide bempédoïque

*Michel P. Hermans*

### Intérêt du jeûne intermittent dans le traitement de l'obésité et de ses complications métaboliques

*Jean-Paul Thissen*

## AFFILIATIONS

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

## CORRESPONDANCE

Pr. Dominique Maiter  
Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain.  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate, 10  
B-1200 Bruxelles  
dominique.maiter@uclouvain.be

Les nodules thyroïdiens sont une pathologie fréquente, avec une prévalence atteignant 50% chez les femmes et 30% chez les hommes examinés par échographie thyroïdienne. Ces lésions sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être associées à des symptômes compressifs, à un caractère hyperfonctionnel ou, tout simplement, à un désagrément esthétique lié à leur taille. Pendant longtemps, ces patients ont été traités par chirurgie, avec comme conséquence une hypothyroïdie définitive nécessitant un traitement substitutif dont le résultat n'est pas toujours optimal, du moins sur le plan clinique.

Les alternatives au traitement chirurgical des nodules thyroïdiens bénins (hormis l'iode 131 radioactif) ont été récemment revues et des recommandations cliniques ont été publiées pour la première fois en 2020 par l'*European Thyroid Association* (ETA) (1). Ces alternatives, dites de « thermo-ablation » (TA), sont connues dans certains pays européens et asiatiques depuis une vingtaine d'années, mais leur pratique a été limitée, au-delà de leur coût, par l'accessibilité restreinte aux centres spécialisés et par l'absence de recommandations des sociétés scientifiques. Pour preuve, seulement 13% des répondants à une enquête récente de l'ETA avaient l'habitude d'adresser les patients pour ce type de traitement aux centres qui en avaient l'expertise (2).

Il existe plusieurs techniques de TA : laser (LA), radiofréquence (RFA), micro-ondes ; toutes nécessitant un contrôle échographique lors de la procédure et, au minimum, une anesthésie locale. La LA et la RFA sont les techniques recommandées en première ligne au vu de leur niveau de preuve plus élevé. Le taux de réduction du volume nodulaire 12 mois après le traitement par TA est

entre 50 et 90%, un peu plus élevé pour la RFA versus la LA (3). Les nodules traités par RFA regrossissent moins souvent et ont moins souvent besoin d'être traités une deuxième fois. L'âge plus jeune, un volume nodulaire prétraitement plus important, une réponse à 1 an de faible envergure et la présence d'une composante solide majoritaire sont des caractéristiques associées à un traitement moins efficace et qui peuvent concerner jusqu'à un tiers des patients. Le recours à la TA n'exclut donc pas la nécessité d'un suivi à long terme.

Bien que les recommandations actuelles concernent surtout les nodules avec une cytologie bénigne prétraitement, la TA a été étudiée chez des patients avec microcarcinome papillaire de faible risque et de localisation intrathyroïdienne. Les premiers résultats semblent rassurants avec un risque de récurrence de seulement 0,4% [95% CI: 0–1.1%] (4), mais le nombre limité de patients ainsi que l'absence de données de suivi à plus long terme imposent la prudence dans l'utilisation de la TA chez ces patients.

Le grand défi de la TA est l'identification des patients qui peuvent réellement en bénéficier, comme par exemple les patients chez qui la chirurgie n'est pas possible en raison de comorbidités, ceux qui n'acceptent pas la surveillance active des microcarcinomes papillaires ou ceux (celles) qui refusent la chirurgie. Néanmoins, l'existence de cette alternative thérapeutique qui s'est avérée efficace, sûre et satisfaisante du point de vue de la qualité de vie, doit être reconnue plus largement pour pouvoir être proposée à des patients qui autrement risquent d'être surtraités chirurgicalement.

### RÉFÉRENCES

1. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J.* 2020 Jul;9(4):172-185.
2. Hegedüs L, Frasoldati A, Negro R, Papini E. 2020 European Thyroid Association survey on use of minimally invasive techniques for thyroid nodules. *Eur Thyroid J.* 94: 194–204.
3. Bernardi S, Giudici F, Cesareo R, Antonelli G, Cavallo M, Deandrea M, *et al.* Five-year results of radiofrequency and laser ablation of benign thyroid nodules: a multicenter study from the Italian minimally invasive treatments of the thyroid group. *Thyroid.* 2020, 30: 1759–1770.
4. Choi Y, Jung SL. Efficacy and Safety of Thermal Ablation Techniques for the Treatment of Primary Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2020 May;30(5):720-731.

Osilodrostat, une nouvelle option thérapeutique efficace pour les patients atteints d'un syndrome de Cushing

Raluca-Maria Furnica, Stefan Matei Constantinescu, Orsalia Alexopoulou, Dominique Maiter

Le syndrome de Cushing (SC) ou hypercorticisme endogène, qu'il soit dépendant de l'adrénocorticotrophine (ACTH) (environ 85% des cas) ou non (environ 15% des cas), pose encore des défis sur le plan thérapeutique. Lorsque la chirurgie ne permet pas de guérir le patient ou dans les formes très sévères et compliquées d'hypercorticisme, nous disposons de plusieurs traitements médicamenteux, mais ils ne permettent pas le contrôle de l'hypercorticisme chez tous les patients. Au sein de cet arsenal thérapeutique, certains médicaments ciblent la production de cortisol (kétoconazole, métyrapone, étomidate, mitotane), d'autres la production d'ACTH (cabergoline, pasiréotide) ou encore la liaison du cortisol à ses récepteurs (mifépristone). Il est également possible de les associer pour avoir une meilleure efficacité. Le choix d'un traitement devra tenir compte de leur disponibilité et remboursement dans le pays concerné, de leur profil de tolérance et des caractéristiques propres du patient.

Le kétoconazole est un dérivé imidazolé, avec un délai d'action court, qui inhibe la majorité des enzymes intervenant dans la synthèse du cortisol (11- $\beta$ -hydroxylase, 17- $\alpha$ -hydroxylase, 17,20 lyase). Il peut entraîner une gynécomastie et/ou un hypogonadisme masculin périphérique, ce qui en fait plutôt un traitement de seconde intention chez l'homme. La prescription de kétoconazole nécessite une surveillance biologique régulière en raison d'un risque d'hépatotoxicité. La métyrapone est un puissant inhibiteur enzymatique spécifique de la 11 $\beta$  hydroxylase avec un délai d'action court. Utilisée au long cours, la métyrapone peut entraîner un excès de minéralocorticoïdes (responsable d'une hypertension artérielle) et/ou un excès d'androgènes (avec hirsutisme chez la femme). Le mitotane est un médicament adrénolytique à action lente (effet escompté après trois mois d'utilisation) avec plusieurs effets indésirables associés (gastro-intestinaux, neurologiques, hypercholestérolémie, etc.). Il n'est indiqué en Belgique que dans le traitement du corticosurréalisme avancé, avec ou sans SC. L'étomidate, un dérivé imidazole, est un hypnotique utilisé comme agent d'induction en anesthésie. Il est aussi un anticortisolique puissant par inhibition de la 11 $\beta$ -hydroxylase, l'enzyme responsable de l'étape finale de la biosynthèse du cortisol au niveau surrénalien. L'étomidate est utilisé en perfusion intraveineuse continue et – en principe – uniquement aux soins intensifs. Récemment, notre centre a publié une étude démontrant l'efficacité et la sécurité de l'étomidate donné à faibles doses en unité de soins classique pour traiter des patients avec une forme sévère de SC, mais ne nécessitant pas de technique assistée invasive (1).

L'osilodrostat (Isturisa®) est une nouvelle option thérapeutique pour le traitement des patients atteints d'un

syndrome de Cushing endogène. Ce médicament a été approuvé en janvier 2020 par l'EMA (European Medicines Agency). Administré par voie orale, l'osilodrostat est un inhibiteur puissant de la 11 $\beta$ -hydroxylase, capable de diminuer très rapidement le cortisol sanguin ainsi que le cortisol libre urinaire (CLU). De par son effet, il entraîne une augmentation du 11-désoxycortisol, à l'origine des mêmes problèmes d'interaction dans le dosage du cortisol plasmatique que la métyrapone. Isturisa® est déjà disponible en France, premier pays de l'UE à l'avoir lancé. En Belgique, le dossier va prochainement être soumis en vue d'un remboursement dans des indications ciblées.

Deux essais pivots de phase III, LINC 3 et LINC 4, ont démontré l'efficacité et la sécurité de l'osilodrostat pour le traitement des patients atteints de la maladie de Cushing hypophysaire (2,3). LINC-3 est une étude prospective et multicentrique d'une durée de 48 semaines avec une phase de retrait randomisé en double insu de 8 semaines (semaines 26-34). L'étude a inclus 137 patients atteints de maladie de Cushing (âge médian 40 ans ; 77 % de femmes). Parmi eux, 88 % avaient été préalablement opérés et 16 % avaient reçu une radiothérapie. Le CLU s'est normalisé dans 53 % des cas à 24 semaines et dans 2/3 des cas à la fin de l'étude, avec un délai médian de 41 jours pour une première réponse complète. La diminution des concentrations de CLU s'est accompagnée d'une amélioration des signes cliniques et des facteurs de risque cardiovasculaires. Isturisa® était généralement bien toléré, les effets indésirables les plus courants étant les nausées (42%), les maux de tête (34%), la fatigue (28%) et l'insuffisance surrénalienne (28%).

LINC 4 est une étude complémentaire de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de 48 semaines avec une période initiale de 12 semaines contrôlée par placebo. Cette étude a également démontré l'efficacité de l'osilodrostat (77 % de répondeurs sur le critère de normalisation du CLU vs 8 % dans le groupe placebo, p>0,001). Au total, 81% des patients ont présenté un CLU normalisé à 36 semaines, avec un délai médian de 35 jours pour une première réponse complète. Les effets indésirables étaient moins fréquents dans cette étude LINC-4, suite à une augmentation plus progressive de la dose du médicament. Enfin, un premier essai de phase II a également démontré l'efficacité de l'osilodrostat pour le traitement des patients atteints d'autres formes de SC, indépendamment de l'étiologie, avec un taux de normalisation du CLU de 67 % après 12 semaines (4). Actuellement, on ne dispose toutefois pas de données comparatives entre l'osilodrostat et les autres traitements anticortisoliques.

Suite à ces données très prometteuses, un nouveau consensus a été publié récemment afin de clarifier la place

de l'osilodrostat dans l'algorithme de traitement du SC (5). Ce médicament est notamment indiqué dans le traitement chronique des formes sévères d'hypercorticisme où le

contrôle rapide de l'hypercorticisme est essentiel, que ce soit avant ou après chirurgie.

## RÉFÉRENCES

1. Constantinescu SM, Driessens N, Lefebvre A, *et al.* Etomidate infusion at low doses is an effective and safe treatment for severe Cushing's syndrome outside intensive care. *Eur J Endocrinol.* 2020 Aug; 183(2):161-167.
2. Pivonello R, Flaseriu M, Newell-Price J *et al.* Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8:748-61.
3. Gadelha M, Bex M, Feelders R *et al.* Osilodrostat is an effective and well-tolerated treatment for Cushing's disease: results from a Phase III study with an upfront, randomized, double-blind, placebo-controlled phase (LINC 4). *J Endocr Soc.* 2021 ;5:A516-517.
4. Tanaka T, Satoh F, Ujihara M *et al.* A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. *Endocr J.* 2020;67:841-52.
5. Flaseriu M, Auchus R, Bancos I *et al.* Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 847-75.

## Un nouveau traitement de l'hypercholestérolémie : l'acide bempédoïque

Michel P. Hermans

L'acide bempédoïque (AB) appartient à une nouvelle classe thérapeutique d'agents hypolipémiants. Il s'agit d'une pro-drogue, activée par l'*ACSVL1* ou *very-long-chain acyl-CoA synthetase-1* au niveau du foie. Étant donné que l'*ACSVL1* est absente dans les muscles squelettiques, le risque d'effets secondaires musculaires lors d'un traitement par AB est extrêmement réduit. L'AB agit au niveau de la même voie de synthèse endogène du cholestérol que les statines, en tant qu'inhibiteur de l'*ATP-citrate lyase (ACL)* hépatique, enzyme située en amont de la *3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase*. En présence d'AB, les hépatocytes vont, comme lors de la prise de statines, réguler à la hausse le nombre de récepteurs de surface aux lipoprotéines de basse densité (LDLs), ce qui entraîne une diminution du taux circulant de LDL-cholestérol (LDL-C). L'AB augmente également l'activité de la *5' AMP-activated protein kinase* ou *AMPK- $\beta$ 1*, un détecteur métabolique impliqué dans la signalisation inflammatoire et le métabolisme lipidique.

En monothérapie, la prise d'AB entraîne une diminution du LDL-C de 17,4% à 28,5%. En combinaison orale, l'AB et l'ézetimibe associent des mécanismes complémentaires hypocholestérolémiants, à savoir l'inhibition de la synthèse du cholestérol via l'*ACL* hépatique et l'inhibition

de l'absorption du cholestérol alimentaire et biliaire au niveau de l'intestin. La prise d'une combinaison à dose fixe d'AB et d'ezetimibe entraîne une diminution du LDL-C de 38% lorsqu'ajoutée à une statine à dose maximale tolérée. L'efficacité et la sécurité de l'AB ont été évaluées dans le programme d'essais cliniques de phase III CLEAR, en ajout ou non aux statines, chez des patients à risque cardiovasculaire (CV) modéré à élevé, chez des patients intolérants et/ou (très) faiblement traités ou non traités par statines, et chez des patients à très haut risque CV du fait d'une maladie CV avérée et/ou d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

L'AB, premier de sa classe thérapeutique, est destiné à l'administration orale à la dose unique de 180 mg/jour. L'AB peut être ajouté aux statines et/ou à l'ézetimibe aux doses maximales tolérées pour réduire davantage le LDL-C chez des patients présentant un risque CV élevé ou très élevé. L'AB est commercialisé par la firme Daiichi-Sankyo sous la dénomination Nilemdo®. La formulation en combinaison à doses fixes de 180 mg d'acide bempédoïque + 10 mg d'ezetimibe est commercialisée sous la dénomination Nustendi®.

## RÉFÉRENCES

1. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, *et al.* Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun.* 2016;7:13457.
2. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, *et al.*; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380:1022-1032.
3. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, *et al.* Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27: 593–603.

## Intérêt du jeûne intermittent dans le traitement de l'obésité et de ses complications métaboliques

Jean-Paul Thissen

Le jeûne intermittent se définit par une alternance de périodes caractérisées par l'absence de prise alimentaire (hors boissons non caloriques) et de périodes d'alimentation durant lesquelles la nourriture est consommée le plus souvent ad libitum. Le jeûne peut être réellement intermittent (5:2 c'est-à-dire 2 jours de jeûne par semaine avec 5 jours ad libitum), alterné (1:1 c'est-à-dire un jour de jeûne sur deux) ou aussi périodique (quelques jours de jeûne par mois). Le plus souvent, les périodes dites de « jeûne » ne sont pas absolues, car l'apport calorique est d'environ 25% des besoins caloriques quotidiens. Le jeûne peut aussi être limité à certaines périodes du nyctémère (12-14h, le plus souvent la nuit) avec une fenêtre d'alimentation courte (10-12h voire moins, durant la journée). Cette forme de jeûne, appelée jeûne quotidien limité consiste à limiter la durée de prise alimentaire au cours du nyctémère sans limiter les quantités ingérées. Les repas sont donc consommés dans une fenêtre de temps restreinte (généralement 6 à 10 h). Cette forme de jeûne synchronise l'horloge centrale régulée par la lumière diurne et les horloges périphériques, notamment hépatique, régulées par la prise alimentaire.

Chez le sujet obèse, le jeûne intermittent (5:2) ou alterné (1:1) induit généralement une perte de poids et une amélioration de la composition corporelle. Ces formes de jeûne ne sont cependant pas plus efficaces qu'une restriction calorique classique (1500 kcal/jour ou - 400kcal/j), en particulier sur la perte de poids et de masse grasse. Le jeûne quotidien limité avec une fenêtre d'alimentation de 10h par jour favorise également la perte de poids, réduit le périmètre abdominal et diminue la graisse corporelle notamment viscérale (1). Même s'il se caractérise par un apport calorique théoriquement ad libitum, ce type de jeûne engendre le plus souvent d'une réduction de l'apport calorique spontané qui contribue à la perte de poids. La supériorité du jeûne intermittent

comparé à une restriction calorique classique sur la perte de poids reste donc controversée.

Dans le syndrome métabolique, le jeûne alterné (1:1) pourrait améliorer la résistance à l'insuline plus que la restriction calorique classique, malgré une diminution similaire du poids corporel. De la même façon, le jeûne quotidien limité avec une fenêtre d'alimentation extrêmement courte de 6 à 10h sur le nyctémère améliore la sensibilité à l'insuline, la réponse de la cellule B, la tension artérielle et parfois le LDL-C chez des patients porteurs d'un syndrome métabolique (2). Il faut remarquer que ces résultats ne sont pas toujours supérieurs à ceux induits par une restriction calorique classique. Ceci pourrait être la conséquence de la durée trop courte de la plupart de ces études (12 semaines maximum), du nombre réduit de sujets étudié (moins de 20) et de l'absence de véritable groupe contrôle (3).

Les études réalisées chez des patients diabétiques de type 2 montrent que le jeûne intermittent induit une perte de poids significativement plus importante qu'un régime hypocalorique classique, mais une réduction similaire de l'HbA1c (4). L'hétérogénéité des formes de jeûne et des groupes contrôles limitent fortement ces conclusions. En effet la plupart de ces études ont étudié l'impact du jeûne intermittent (5:2). La supériorité du jeûne intermittent par rapport à la restriction calorique classique est donc loin d'être démontrée en termes d'amélioration du contrôle glycémique chez le diabétique.

Le jeûne intermittent augmente le risque d'hypoglycémies surtout en cas de traitement par sulfonylurées ou glinides (SU) et/ou insuline. Le jeûne intermittent, en particulier 5:2 ou 1:1, est donc à réserver à des patients obèses, avec syndrome métabolique, prédiabète ou diabète débutant le plus souvent non traité ou uniquement sous Metformine. Les formes peu physiologiques de jeûne intermittent (5:2 et 1:1) surtout si elles sont strictes (zéro

calories) exposent aux risques classiques des régimes très restrictifs (lithiases biliaires, carence en micronutriments, goutte, hypotension orthostatique, ...), mais aussi à une hyperphagie incontrôlée les jours d'alimentation sans restriction, ce qui pourrait mener à un trouble du comportement alimentaire de type *binge eating*. Le jeûne quotidien limité semble la forme de jeûne la plus intéressante chez le diabétique dans la mesure où elle combine une période de jeûne nocturne étendue et une synchronisation des horloges biologiques. En outre, les

patients mangent tous les jours selon un horaire identique d'un jour à l'autre et les périodes de jeûne ne sont pas assez longues pour augmenter significativement le risque d'hypoglycémie. Le jeûne intermittent, en particulier les formes 5:2 et 1:1, est contre-indiqué en cas de diabète sucré de type 1, de grossesse (lactation), de troubles du comportement alimentaire, d'éthylisme mais également chez des sujets âgés avec de multiples comorbidités, notamment une insuffisance rénale sévère (5).

## RÉFÉRENCES

1. Peeke PM, Greenway FL, Billes SK, Zhang D, Fujioka K. Effect of time restricted eating on body weight and fasting glucose in participants with obesity: results of a randomized, controlled, virtual clinical trial, *Nutr Diabetes* 11(1) (2021) 6.
2. Cienfuegos S, McStay M, Gabel K, Varady KA. Time restricted eating for the prevention of type 2 diabetes, *J Physiol.* 2021.
3. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K., Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting, *Annu Rev Nutr.* 2021; 41 : 333-361.
4. Borgundvaag E, Mak J, Kramer CK. Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies, *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(3) : 902-911.
5. Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians, *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021; 7(1): 3.

# INNOVATIONS 2021 EN HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

## HÉPATOLOGIE, ENDOSCOPIE ET PROCTOLOGIE : QUELQUES FAITS MARQUANTS EN 2021

L'année 2021 a comporté plusieurs mises au point et avancées en hépato-gastro-entérologie, notamment à destination du médecin traitant généraliste. Des moyens non-invasifs simples sont à sa disposition et validés par la société scientifique européenne de l'étude du foie pour rechercher la présence d'une fibrose hépatique chez les individus à risque (syndrome métabolique ou alcool). Les critères de remboursement de certaines médications contre le virus de l'hépatite B ont été revus. Ils ne comportent plus la réalisation d'une biopsie hépatique systématique et ciblent plus de patients à risque. Concernant la maladie stéatosique métabolique, plusieurs études scientifiques ont été réalisées avec différents types de régimes alimentaires permettant une régression de la maladie. Leurs avantages et inconvénients potentiels sont décrits. Ces régimes peuvent donc être proposés par le médecin traitant. Un domaine de l'endoscopie moins connu est également présenté avec l'utilisation de l'entéroscopie spiralée motorisée qui fait son apparition aux Cliniques universitaires Saint-Luc et qui permettra d'améliorer l'exploration et la prise en charge des maladies de l'intestin grêle. Enfin, les praticiens sont souvent confrontés à la maladie hémorroïdaire. Des recommandations de sa prise en charge ont été rédigées et publiées par un groupe de proctologues experts belges.

*Nicolas Lanthier, Bénédicte Delire, Géraldine Dahlqvist, Marie Armelle Denis, Tom Moreels*

**MOTS-CLÉS** ► MAFLD, NASH, tests non-invasifs, hépatite B, entéroscopie, maladie hémorroïdaire

### Hepatology, endoscopy, and proctology: several outstanding events in 2021

The year 2021 saw several developments and advances in hepatogastroenterology, particularly in regard to the general practitioner. In 2021, several simple non-invasive methods were made available and validated by the European scientific society for the study of the liver in order to assess liver fibrosis in at-risk individuals, including patients with metabolic syndrome or excessive alcohol consumption. Moreover, the criteria for reimbursement of certain medications against hepatitis B virus were reviewed. Indeed, these criteria no longer require a systematic liver biopsy while targeting even more patients at risk. Concerning the metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, scientific studies with different types of diets were demonstrated to induce disease regression, with their potential advantages and disadvantages described. As a result, these diets can now be proposed by general practitioners. A lesser-known field of endoscopy has also been presented using motorized spiral enteroscopy, which is currently being employed at the Cliniques universitaires Saint-Luc. This technique is likely to improve both exploration and management of small bowel disease. Lastly, for practitioners often confronted with hemorrhoidal disease, recommendations for its management were drawn up and published by a group of Belgian proctologists.

#### KEY WORDS

MAFLD, NASH, non-invasive testing, hepatitis B, enteroscopy, hemorrhoidal disease

## SOMMAIRE

**Les tests non-invasifs pour la stratification des maladies chroniques du foie en dehors de la consultation d'hépatologie**

*Bénédicte Delire*

**Adaptation du remboursement des traitements de l'hépatite B en Belgique**

*Géraldine Dahlqvist*

**De nouveaux conseils alimentaires à proposer en cas de maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique**

*Nicolas Lanthier*

**L'entéroscopie spiralée motorisée: une nouvelle technique disponible aux Cliniques universitaires Saint-Luc**

*Tom Moreels*

**Les recommandations belges dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire**

*Marie Armelle Denis*

## AFFILIATIONS

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

## CORRESPONDANCE

Pr. Nicolas Lanthier, MD, PhD

UCLouvain

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'Hépatogastro-Entérologie

Avenue Hippocrate, 10

B-1200 Bruxelles Belgique

02/764.28.22

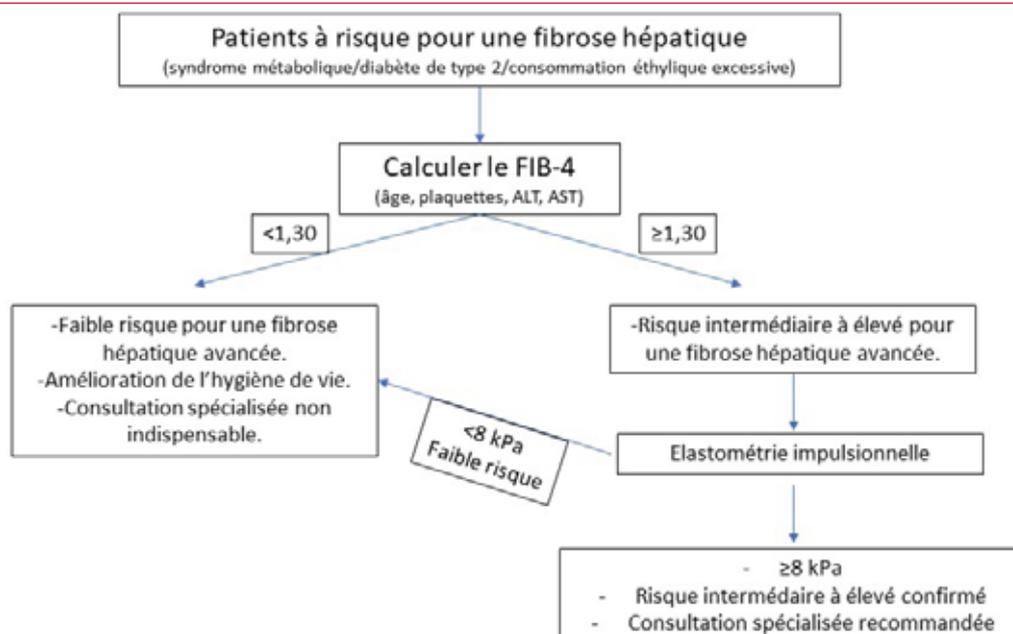
nicolas.lanthier@saintluc.uclouvain.be

L'apparition d'une fibrose hépatique représente un tournant dans l'évolution des maladies hépatiques chroniques, peu importe l'étiologie. En effet, sa présence et sa sévérité sont directement corrélées au pronostic du patient. En particulier, l'identification des patients souffrant d'une fibrose hépatique avancée voire d'une cirrhose est cruciale pour reconnaître ceux à risque de décompensation hépatique, d'hépatocarcinome et de mortalité liée au foie, ainsi que permettre leur traitement. Aujourd'hui encore, la biopsie hépatique reste la technique de référence pour l'évaluation de la fibrose hépatique. Néanmoins, son caractère invasif et son coût ont conduit au développement d'outils non invasifs pour l'évaluation de la fibrose hépatique. Actuellement, nous disposons de tests non invasifs biologiques par la mesure de biomarqueurs sériques (APRI, FIB-4, Fibrotest®,...) et de méthodes évaluant les propriétés physiques du tissu hépatique. Ceux-ci doivent être utilisés chez des patients présentant des facteurs de risque pour le développement d'une fibrose hépatique. Parmi les tests biologiques, le **FIB-4** se calcule facilement grâce à l'âge du patient, le taux de plaquettes et des transaminases. Il est gratuit et facilement accessible sur internet ([www.mdcalc.com](http://www.mdcalc.com)) mais ne peut être utilisé en cas d'hépatite aiguë (résultats faussement positifs dû à l'élévation des transaminases). Par ailleurs, l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) est la technique la plus largement validée et disponible pour l'évaluation de l'élasticité hépatique.

En 2021, l'association européenne pour l'étude du foie (EASL) a publié de **nouvelles recommandations** pour un bon usage des tests non invasifs de fibrose hépatique (1). L'emploi des tests non invasifs pour le dépistage de la fibrose hépatique en dehors de la consultation d'hépatologie chez les patients à risque (syndrome métabolique/diabète de type 2 et/ou consommation d'alcool excessive) y est notamment discuté et un algorithme de prise en charge est proposé (1).

En **médecine de première ligne** et donc dans une population où la prévalence de la fibrose hépatique est faible, l'usage des tests non invasifs est davantage indiqué pour exclure une fibrose hépatique avancée que pour la confirmer et la combinaison de deux ou plusieurs tests permet d'augmenter le taux de détection mais aussi de limiter les résultats faussement positifs et donc un référencement inutile vers la consultation spécialisée. Ainsi, le recours au FIB-4 dans une population à risque, comme les patients présentant des facteurs de risque pour une maladie hépatique stéatosique d'origine métabolique (*Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease* - MAFLD) (2) ou en cas de consommation éthylique excessive, permet avec un *cut-of* de 1.3 de distinguer les patients à faible risque de fibrose hépatique avancée ( $FIB-4 < 1.3$ ) des patients à risque intermédiaire ou élevé ( $FIB-4 \geq 1.3$ ). Chez ces derniers, le recours à l'élastométrie impulsionnelle permettra de confirmer ce risque intermédiaire à élevé lorsque l'élasticité hépatique sera évaluée  $\geq 8$  kPa et donc d'orienter le patient en consultation spécialisée d'hépatologie (Figure 1).

Figure 1. Proposition d'algorithme simple pour la stratification des patients à risque de fibrose hépatique avancée en cas de facteurs de risque métaboliques et/ou de consommation éthylique excessive (adapté de<sup>1</sup>).



## RÉFÉRENCES

1. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021;75(3):659-89.
2. Lanthier N, Borbath I, Dahlqvist G, Delire B, Dewit O. Stéatose métabolique, carcinome hépatocellulaire, prurit cholestatique, encéphalopathie et maladies inflammatoires intestinales : quelles nouveautés en 2020 ? *Louv Med* 2021;140(02):108-15.

## Adaptation du remboursement des traitements de l'hépatite B en Belgique

Géraldine Dahlqvist

L'hépatite virale B reste un problème mondial de santé publique. On estime à 257 millions les personnes vivant avec une infection chronique par le virus de l'hépatite B (HBV) (1). En 2015, l'OMS estimait à 887000 le nombre de décès liés à l'HBV dans le monde.

Tous les porteurs de l'HBV en chronique ne sont pas éligibles à un traitement. En effet, il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement permettant une élimination complète et définitive du virus. Les antiviraux permettent de bloquer la réplication virale, de prévenir l'apparition de fibrose hépatique et donc l'évolution vers la cirrhose, de réduire le risque de développer des carcinomes hépatocellulaires (CHC) et indirectement de limiter les décès liés au virus (2).

En Belgique, nous avons à notre disposition des analogues de nucléoside (lamivudine et entécavir) et des analogues de nucléotide (adefovir, tenofovir disoproxil fumarate et tenofovir alafénamide). Les modifications des critères de remboursement en 2021 concernent uniquement l'entécavir (Baraclude®) et le tenofovir disoproxil fumarate (Viread®) sur base des données récentes de la littérature.

Les dernières guidelines de l'EASL sur la prise en charge de l'hépatite B rappellent comment classer les infections par l'HBV, définies par la présence d'un antigène HBs (Ag HBs), en fonction de la présence ou l'absence d'antigène HBe, en fonction de la charge virale et du taux de transaminases. Dans cette classification, on distingue des patients avec une **hépatite chronique B** marquée essentiellement par une élévation des alanines aminotransférases (ALT) et une charge virale > 2000/mL en opposition à ceux avec une **infection chronique B** avec un taux d'ALT normal. Un traitement est indiqué et remboursé pour les patients ayant une **hépatite chronique B**. Il n'est plus nécessaire d'avoir recours à la biopsie hépatique pour obtenir le remboursement.

Par ailleurs, les données de la littérature montrent clairement une diminution du risque de développer

un HCC ou une décompensation hépatique en traitant les patient porteur d'un Ag HBs ayant développé une **cirrhose**, il est maintenant également possible d'obtenir un remboursement pour ces patients en Belgique.

Une autre catégorie de patientes à traiter sont les **femmes enceintes** ayant une infection chronique par l'HBV. Le risque de transmission materno-fœtale durant la période péri-partum est réel et peut être réduit en traitant la maman et en donnant à l'enfant une séro-vaccination à la naissance (3). Un traitement par tenofovir disoproxil fumarate à partir de la 24<sup>e</sup> de gestation si la charge virale est > 200000 copies/mL est maintenant remboursé en Belgique.

La dernière catégorie à prendre en compte sont les patients ayant une **infection chronique B** qui reçoivent ou vont recevoir un traitement par **immunosuppresseurs** en raison d'une transplantation d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, ces patients peuvent être traités quels que soient leur charge virale et leur taux de transaminases afin de prévenir l'apparition d'une hépatite qui pourrait être sévère (4).

Dans le cadre de la **transplantation hépatique**, il faut également considérer les patients qui reçoivent un greffon d'un **donneur porteur d'un anticorps HBc** (Ac HBc), c'est-à-dire un donneur ayant guéri de l'hépatite B. Il existe chez ces patients un risque élevé de réactivation virale B suite à la prise de traitements immunosuppresseurs, un traitement prophylactique par lamivudine à vie est dès lors indiqué et est remboursé en Belgique.

Les nouveaux critères de remboursement oublient néanmoins une catégorie de patients, il s'agit des patients porteurs d'un Ac HBc, ne présentant pas d'infection chronique (absence d'Ag HBs) et qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. En fonction du type de traitement immunosuppresseur, une surveillance ou un traitement prophylactique est indiqué. La prise en charge doit dès lors être discutée en consultation spécialisée.

## RÉFÉRENCES

1. Tan M, Bhadoria AS, Cui F, et al. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(2):106-19.
2. Sachar Y, Brahmania M, Dhanasekaran R, Congly SE. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B. *Viruses* 2021;13(7).
3. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):70-84.
4. Manini MA, Bruce M, Whitehouse G, et al. A Very Short Course of HBIg+NA Followed by Entecavir or Tenofovir Monotherapy Prevents HBV Recurrence in Low-Risk Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2021;53(1):207-14.

## De nouveaux conseils alimentaires à proposer en cas de maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique

Nicolas Lanthier

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MAFLD) peut mener à des complications hépatiques et extra-hépatiques (1). Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux reconnu dans cette indication même si la recherche progresse, principalement pour les formes sévères (NASH-stéatohépatite non-alcoolique compliquée de fibrose) (1). L'alimentation joue cependant un rôle central et la restriction calorique permet de réduire le degré de stéatose mais aussi le degré d'inflammation et de fibrose hépatiques en cas de perte de poids associée (Tableau 1) (2).

Certains régimes alimentaires sont désormais populaires, comme le jeûne intermittent ou le régime pauvre en glucides et riche en lipides ou cétogène (2). Ces régimes ont été testés chez des patients MAFLD pendant 12 semaines dans une élégante étude randomisée publiée en 2021 et mettant en évidence des résultats significatifs (3). Une période de deux jours de jeûne par semaine (< 500 à 600 Kcal) ou un régime cétogène permettent en effet une importante réduction à la fois de la stéatose hépatique évaluée par résonance

magnétique et du poids par rapport au régime standard. D'autres avantages sont également notés (Tableau). Bien que ces types de régime peuvent comporter des inconvénients par rapport au régime méditerranéen (le plus étudié y compris pour les bénéfices à long terme et cardio-métaboliques), ces modes alimentaires proposent une alternative à la restriction classique dont la compliance peut poser problème (2).

Il faut aussi noter qu'une modification de l'alimentation (notamment en réduisant la consommation de fructose, mais aussi d'aliments transformés,...) peut également avoir un impact favorable sur le foie (réduction des transaminases et de la stéatose), sans entraîner spécialement de perte de poids (2,4).

Enfin, les recommandations « hygiéno-diététiques » proposées aux patients comprennent souvent une activité physique, en plus des changements alimentaires (2). Connaissant l'association entre la sévérité de la maladie hépatique et la surcharge en graisse musculaire décrite également en 2021 chez les patients MAFLD (5), le bénéfice spécifique de l'activité physique reste à évaluer.

Tableau 1. Régimes alimentaires proposés en cas de maladie stéatosique liée à une dysfonction métabolique, avec leurs avantages et limites.

Type d'alimentation	Bénéfices hépatiques	Avantages extra-hépatiques	Inconvénients potentiels
Restriction calorique	Résolution prouvée à l'histologie de la NASH chez 25% des patients Réduction de la stéatose (si perte de poids ≥ 5%) Réduction de l'inflammation et de la fibrose (si perte de poids ≥ 10%)	Perte de poids	Faible compliance à long terme Inadaptée en cas de MAFLD chez un sujet mince
Régime méditerranéen	Régression de la stéatose	Bénéfices cardio-métaboliques	Source d'orthorexie chez certain-e-s patient-e-s
Jeûne intermittent	Régression de la stéatose	Perte de poids Amélioration du profil lipidique Régression de l'insulinorésistance	Intervention de courte durée Perte de masse musculaire possible Inadapté en cas de maladie au stade de cirrhose Suivi diététique nécessaire
Régime cétogène	Régression de la stéatose	Perte de poids Régression de l'insulinorésistance	Intervention de courte durée Effets secondaires gastro-intestinaux Suivi diététique nécessaire

## RÉFÉRENCES

1. Lanthier N, Borbath I, Dahlqvist G, Delire B, Dewit O. Stéatose métabolique, carcinome hépatocellulaire, prurit cholestatique, encéphalopathie et maladies inflammatoires intestinales : quelles nouveautés en 2020 ? *Louv Med.* 2021;140(02):108-15.
2. André-Dumont SI, Lanthier N. Quelle alimentation proposer aux patients présentant une stéatohépatite non-alcoolique ? *Nutr Clin Métabolisme.* 2022.
3. Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, *et al.* Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet – a randomised controlled trial. *JHEP Reports.* 2021;3(3):100256.
4. Salavrakos M, de Timary P, Ruiz-Moreno A, Thissen J-P, Lanthier N. Fructoholism in adults: the importance of personalized care in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *JHEP Reports.* 2021;4(1):100396.
5. Lanthier N, Rodriguez J, Nachit M, *et al.* Microbiota analysis and transient elastography reveal new extra-hepatic components of liver steatosis and fibrosis in obese patients. *Sci Rep.* 2021;11(1).

## L'entéroscopie spiralée motorisée: une nouvelle technique disponible aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Tom Moreels

L'endoscopie de l'intestin grêle est difficile pour plusieurs raisons. Ce segment se trouve « au milieu » du tube digestif entre l'estomac et le côlon. De plus, il mesure plusieurs mètres, est très tortueux et mobile dans la cavité abdominale. Son accès endoscopique (par entéroscopie) reste donc toujours un défi malgré les nouveautés sur le terrain technique. Cependant, le développement de nouveaux entérosopes et leur perfectionnement continu permettent désormais d'atteindre les structures digestives qui se situent hors de l'endoscopie conventionnelle.

La dernière nouveauté dans le domaine de l'entéroscopie est l'entéroscope spiralé motorisé qui permet d'aller plus rapidement et plus loin dans l'intestin grêle. Cet entéroscope est muni d'un surtube (en anglais « overtube ») spiralé motorisé qui le propulse dans l'intestin grêle avec une vitesse continue et une meilleure efficacité permettant de réaliser une entéroscopie complète en une seule séance (Figure 2). Il est donc attendu que ce nouvel entéroscope améliore notre pratique endoscopique. Afin d'évaluer et de positionner cette technique dans le domaine de l'endoscopie, notre service a participé à l'étude multicentrique européenne SAMISEN qui sera bientôt publiée dans une revue médicale. Il est donc clair que la technique de l'entéroscopie spiralée motorisée est prometteuse et qu'elle permettra d'améliorer notre prise en charge dans de multiples indications (Tableau 2) (1).

**Figure 2.** Exemple d'image radiologique de l'utilisation de l'entéroscope spiralé motorisé pour atteindre le côlon par voie orale dans le contexte de bilan d'hémorragie intestinale occulte (panentéroscopie).



**Tableau 2. Quelques indications courantes d'entéroscopie grêle.**

- Hémostase d'un saignement grêle (angiome, ulcère, tumeur...)
- Dilatation de sténose grêle
- Biopsie d'une lésion grêle
- Cholangiographie rétrograde en cas d'anatomie modifiée (exemple: bypass gastrique)
- Extraction de corps étrangers
- Placement d'une sonde d'alimentation jéjunale
- Panentéroscopie

## RÉFÉRENCE

1. Moreels TG, Monino L. Motorized spiral enteroscopy: To infinity and beyond? *Acta Gastroenterol. Belg.* 2021;84(3):520-1.

## Les recommandations belges dans la prise en charge de la maladie hémorroïdaire

*Marie Armelle Denis*

La pathologie hémorroïdaire, qui résulte de la congestion et de la procidence des plexus hémorroïdaires, est la plus fréquente des affections proctologiques et endosse trop souvent - et à tort - la responsabilité de tous les maux de cette région. Elle reste mal connue non seulement des patients mais également de nombreux médecins, et traîne avec elle son lot d'erreurs diagnostiques et d'errances thérapeutiques. Par ailleurs, des preuves scientifiques solides manquent fréquemment pour étayer le choix des options thérapeutiques tant médicamenteuses qu'instrumentales ou chirurgicales.

Dès lors, un groupe de proctologues experts belges s'est réuni pour mettre sur pied un consensus de prise en charge de la maladie hémorroïdaire, en se basant sur une revue systématique de la littérature complétée d'un vote (méthode Delphi). Le texte a été publié début 2021 dans notre journal belge de gastro-entérologie « *Acta Gastro-Enterologica Belgica* » (1).

Après un rappel anatomo-physiologique, l'article détaille les recommandations établies pour l'évaluation clinique de la pathologie hémorroïdaire et pour sa prise en charge thérapeutique aussi bien médicale qu'instrumentale ou chirurgicale, selon le degré de prolapsus des coussinets hémorroïdaires.

Il ressort notamment de ce consensus l'absence de preuve d'efficacité des mesures hygiéno-diététiques, hormis la supplémentation en fibres. En ce qui concerne les options thérapeutiques médicamenteuses, il n'y a pas de preuve scientifique pour appuyer l'utilisation des traitements topiques quels qu'ils soient. La seule efficacité prouvée est celle des veinotropes en cure courte pour réduire

les saignements hémorroïdaires, sans que leur effet soit démontré en prévention, ni dans le traitement de la thrombose hémorroïdaire (Figure 3).

Concernant les traitements instrumentaux, la coagulation infrarouge est indiquée pour la maladie hémorroïdaire de grade 1 à 2, et les ligatures élastiques pour les grades 2 à 3 (Figure 3). Les injections sclérosantes ne sont plus recommandées en raison de leurs potentiels effets secondaires sévères et de leur efficacité moindre en comparaison des autres options instrumentales.

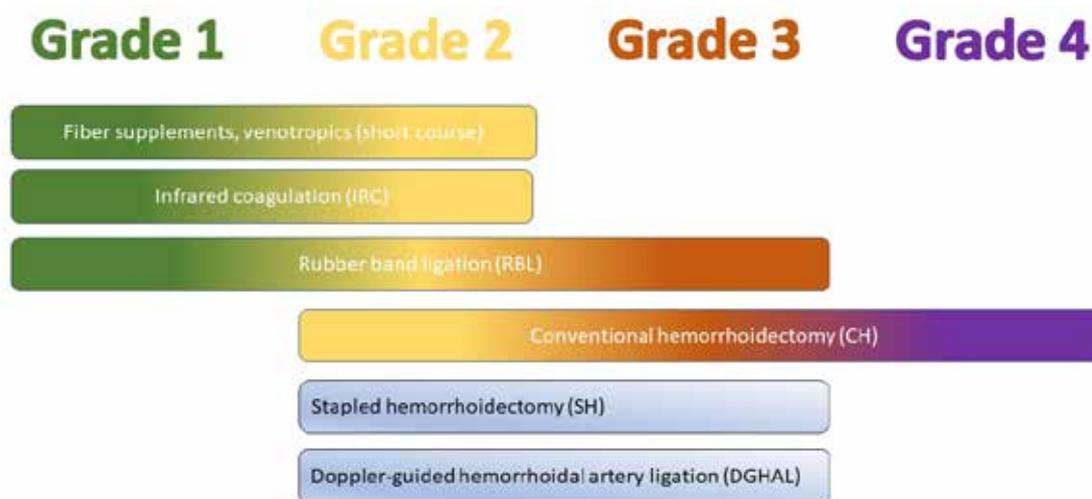
Les nouvelles techniques (radiofréquence, laser, embolisation) sont abordées mais le manque de recul et de résultats à grande échelle empêche actuellement l'établissement de recommandations les concernant.

La chirurgie est indiquée pour la maladie hémorroïdaire de grade 3 à 4 ainsi que pour les grades 2 et 3 après échec du traitement instrumental, de même en cas de complication aiguë, ou d'anémie sur saignement hémorroïdaire (quel que soit le grade) (Figure 3). Les techniques « mini-invasives » d'hémorroïdopexie, si elles permettent un rétablissement plus rapide du patient, l'exposent à plus de risque de récurrence.

Enfin, les traitements de la pathologie hémorroïdaire dans les situations particulières que sont la grossesse, les MICI, la radiothérapie, l'infection HIV, les traitements anticoagulants et anti-agrégants, l'immunosuppression et la cirrhose, sont également discutés.

L'ensemble du document est disponible en ligne en open-access sur le site de la revue belge de gastro-entérologie ([www.ageb.be](http://www.ageb.be)), n'hésitez donc pas à le consulter.

Figure 3. Options actuelles de traitement recommandées pour la maladie hémorroïdaire selon la classification de Goligher.



Les techniques chirurgicales (SH et DGHAL) sont colorées différemment en raison de leur résultat inférieur à long terme par rapport à l'hémorroïdectomie conventionnelle (CH) mais les avantages et les inconvénients de chaque technique doivent être discutés avec chaque patient pour trouver la meilleure option thérapeutique.

## RÉFÉRENCE

1. De Schepper H, Coremans G, Denis MA, et al. Belgian consensus guideline on the management of hemorrhoidal disease. Acta Gastroenterol Belg. 2021;84(1):101-20.



## REBLOZYL® IS REIMBURSED IN BELGIUM AS OF AUGUST 1<sup>ST</sup> 2021

Dear Doctor,

We are happy to inform you that Reblozyl® (luspatercept) is reimbursed in Belgium since August 1<sup>st</sup> 2021 for the treatment of adult patients:

- » With **transfusion-dependent anemia** due to very low, low or intermediate-risk (IPSS-R) **myelodysplastic syndrome (MDS)** with ring sideroblasts, who had an unsatisfactory response to or are ineligible to erythropoietin-based therapy
- » With **transfusion-dependent anemia** associated with **β-thalassemia**.

Reimbursement conditions can be viewed on INAMI-RIZIV website and reimbursement requests have to be submitted via eHealth<sup>1</sup>.

Reblozyl® treatment should be given subcutaneously once every 3 weeks (=1 cycle)<sup>2</sup>.

The recommended initial dose is 1 mg/kg for both indications, independently of the transfusion burden at the start of the treatment. The dose can be increased up to 1,75 mg/kg in MDS and up to 1,25 mg/kg in β-thalassemia. Please refer to the Summary of Product Characteristics (Reblozyl SmPC) or the administration guide for dose adaptations<sup>2</sup>.

Reblozyl® is available in 25 mg and 75 mg vials at the price of €1,566.68 and €4,698.98 respectively (ex-factory price, including VAT).

1. <https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/ProductSearch>  
2. Reblozyl SmPC

**ESSENTIAL INFORMATION** ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Reblozyl 25 mg powder for solution for injection Reblozyl 75 mg powder for solution for injection **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Reblozyl 25 mg powder for solution for injection Each vial contains 25 mg of luspatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg luspatercept. Reblozyl 75 mg powder for solution for injection Each vial contains 75 mg of luspatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg luspatercept. Luspatercept is produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **PHARMACEUTICAL FORM** Powder for solution for injection (powder for injection). White to off-white lyophilised powder. **CLINICAL PARTICULARS Therapeutic indications** Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia due to very low, low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts, who had an unsatisfactory response to or are ineligible for erythropoietin-based therapy (see section 5.1). Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia associated with betathalassaemia (see section 5.1). **Posology and method of administration** Reblozyl treatment should be initiated by a physician experienced in treatment of haematological diseases **Posology** Prior to each Reblozyl administration, the haemoglobin (Hb) level of patients should be assessed. In case of a red blood cell (RBC) transfusion occurring prior to dosing, the pretransfusion Hb level must be considered for dosing purposes. **Myelodysplastic syndromes** The recommended starting dose of Reblozyl is 1.0 mg/kg administered once every 3 weeks. In patients who are not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.33 mg/kg. If patients are not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses at the 1.33 mg/kg dose level, the dose should be increased to 1.75 mg/kg. The dose increase should not occur more frequently than every 6 weeks (2 administrations) and should not exceed the maximum dose of 1.75 mg/kg every 3 weeks. The dose should not be increased immediately after a dose delay. For patients with a pre-dose Hb level of > 9 g/dL and who have not yet achieved transfusion independence, a dose increase may be required at the physician's discretion; the risk of Hb increasing above the target threshold with concomitant transfusion cannot be excluded. If a patient loses response (i.e., transfusion independence), the dose should be increased by one dose level. **β-thalassaemi** The recommended starting dose of Reblozyl is 1.0 mg/kg administered once every 3 weeks. In patients who do not achieve a response, defined as a reduction in RBC transfusion burden of at least a third after ≥ 2 consecutive doses (6 weeks), at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.25 mg/kg. The dose should not be increased beyond the maximum dose of 1.25 mg/kg every 3 weeks. If a patient loses response (if the RBC transfusion burden increases again after an initial response) the dose should be increased by one dose level. **MDS and β-thalassaemia Dose reduction and dose delay** In case of Hb increase > 2 g/dL within 3 weeks of luspatercept treatment in absence of transfusion, the Reblozyl dose should be reduced by one dose level. If the Hb is ≥ 11.5 g/dL in the absence of transfusion for at least 3 weeks, the dose should be delayed until the Hb is < 11.0 g/dL. If there is also a concomitant rapid increase in Hb (> 2 g/dL within 3 weeks in absence of transfusion), a dose reduction to one step down (minimum 0.8 mg/kg) should be considered after the dose delay. Dose should not be reduced below 0.8 mg/kg. Dose reductions during treatment with luspatercept are provided below. **Table 1: Dose reductions for MDS Current dose - Dose reduction** 1.75 mg/kg, 1.33 mg/kg; 1.33 mg/kg; 1 mg/kg, 0.8 mg/kg. **Table 2: Dose reductions for β-thalassaemia. Current dose - Dose reduction** 1.25 mg/kg, 1 mg/kg; 1 mg/kg, 0.8 mg/kg. If patients experience persistent treatment-related Grade 3 or higher adverse reactions (see section 4.8), the treatment should be delayed until toxicity has improved or returned to baseline. After a dose delay, patients should be re-started at their previous dose or at reduced dose as per dose reduction guidance. **Missed doses** In case of a missed or delayed scheduled treatment administration, the patient should be administered Reblozyl as soon as possible and dosing continued as prescribed with at least 3 weeks between doses. **Patients experiencing a loss of response** If patients experience a loss of response to Reblozyl, causative factors (e.g. a bleeding event) should be assessed. If typical causes for a loss of haematological response are excluded, dose increase should be considered as described above for the respective indication being treated. **Discontinuation** Reblozyl should be discontinued if patients do not experience a reduction in transfusion burden after 9 weeks of treatment (3 doses) at the maximum dose level if no alternative explanations for response failure are found (e.g. bleeding, surgery, other concomitant illnesses) or if unacceptable toxicity occurs at any time. **Special populations** **Elderly** No starting dose adjustment is required for Reblozyl (see section 5.2). **Hepatic impairment** No starting dose adjustment is required for patients with total bilirubin (BL) > upper limit of normal (ULN) and/or alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) < 3 x ULN (see section 5.2). No specific dose recommendation can be made for patients with ALT or AST ≥ 3 x ULN or liver injury CTCAE Grade ≥ 3 due to lack of data (see section 5.2). **Renal impairment** No starting dose adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 90 and ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). No specific dose recommendation can be made for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) due to lack of clinical data (see section 5.2). Patients with renal impairment at baseline should be closely monitored for renal function as per standard of care. **Paediatric population** There is no relevant use of Reblozyl in the paediatric population for the indication of myelodysplastic syndromes, or in paediatric patients less than 6 months of age in β-thalassaemia. For non-clinical data, see section 5.3. The safety and efficacy of Reblozyl in the paediatric patients aged from 6 months to less than 18 years have not yet been established in β-thalassaemia. For nonclinical data, see section 5.3. **Method of administration** For subcutaneous use. After reconstitution, Reblozyl solution should be injected subcutaneously into the upper arm, thigh or abdomen. The exact total dosing volume of the reconstituted solution required for the patient should be calculated and slowly withdrawn from the singledose vial(s) into a syringe. The recommended maximum volume of medicinal product per injection site is 1.2 mL. If more than 1.2 mL is required, the total volume should be divided into separate similar volume injections and administered across separate sites. If multiple injections are required, a new syringe and needle must be used for each subcutaneous injection. No more than one dose from a vial should be administered. If the Reblozyl solution has been refrigerated after reconstitution, it should be removed from the refrigerator 15-30 minutes prior to injection to allow it to reach room temperature. This will allow for a more comfortable injection. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Pregnancy (see section 4.6). **Undesirable effects Summary of the safety profile** **Myelodysplastic syndromes** The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were fatigue, diarrhoea, asthenia, nausea, dizziness, back pain and headache. The most commonly reported Grade 3 or higher adverse drug reactions (at least 2% of patients) included syncope/presyncope, fatigue, hypertension and asthenia. The most commonly reported serious adverse drug reactions (at least 2% of patients) were urinary tract infection, back pain and syncope. Asthenia, fatigue, dizziness and headache occurred more frequently during the first 3 months of treatment. Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 2.0% of patients treated with luspatercept. The adverse reactions leading to treatment discontinuation in the luspatercept treatment arm were fatigue and headache. **β-thalassaemia** The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were headache, bone pain and arthralgia. The most commonly reported Grade 3 or higher adverse drug reaction was hyperuricaemia. The most serious adverse reactions reported included thromboembolic events of deep vein thrombosis, ischaemic stroke portal vein thrombosis and pulmonary embolism (see section 4.4). Bone pain, asthenia, fatigue, dizziness and headache occurred more frequently during the first 3 months of treatment. Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 2.6% of patients treated with luspatercept. The adverse reactions leading to treatment discontinuation in the luspatercept treatment arm were arthralgia, back pain, bone pain and headache. **Tabulated list of adverse reactions** The highest frequency for each adverse reaction that was observed and reported in the two pivotal studies in MDS and β-thalassaemia is shown in Table 3 below. The adverse reactions are listed below by body system organ class and preferred term. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) and very rare (< 1/10,000). **Table 3. Adverse drug reactions (ADRs) in patients treated with Reblozyl for MDS and β-thalassaemia** Infections and infestations bronchitis Very common, Common; urinary tract infection Very common, Common; upper respiratory tract infection Common, Very common; influenza Common, Common; **Immune system disorders** hypersensitivity\* Common, Common; **Metabolism and nutrition disorders** hyperuricaemia Common, Common; **Nervous system disorders** dizziness Very common, Very common; headache Very common, Very common; syncope/presyncope Common, Common; **Ear and labyrinth disorders** vertigo/vertigo positional Common, Common **Vascular disorders** hypertension- Common, Common; thromboembolic events<sup>5</sup> Common, Common; **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** dyspnoea Very common, Common **Gastrointestinal disorders** diarrhoea Very common, Very common; nausea Very common, Common **Musculoskeletal and connective tissue disorders** back pain Very common, Very common; arthralgia Common, Very common; bone pain Common, Very common; **General disorders and administration site conditions** fatigue Very common, Very common; asthenia Very common Common; injection site reactions<sup>6</sup> Common Common; \* Hypersensitivity includes eyelid oedema, drug hypersensitivity, swelling face, periorbital oedema, face oedema, angioedema, lip swelling, drug eruption. - Hypertension reaction includes essential hypertension, hypertension and hypertensive crisis. <sup>5</sup> Injection site reactions include injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash.<sup>6</sup> Thromboembolic events include deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, ischaemic stroke and pulmonary embolism. **Description of selected adverse reactions** **Bone pain** Bone pain was reported in 19.7% of β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 8.3%) and in 2.6% of MDS patients treated with luspatercept (placebo 3.9%). In β-thalassaemia patients treated with luspatercept, bone pain was most common in the first 3 months (16.6%) compared to months 4-6 (3.7%). Most events (41/44 events) were Grade 1-2, with 3 events Grade 3. One of the 44 events was serious, and 1 event led to treatment discontinuation. **Arthralgia** Arthralgia was reported in 19.3% of β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 11.9%) and in 5.2% of MDS patients treated with luspatercept (placebo 11.8%). In the β-thalassaemia patients treated with luspatercept, arthralgia led to treatment discontinuation in 2 patients (0.9%). **Hypertension** Patients treated with luspatercept had an average increase in systolic and diastolic blood pressure of 5 mmHg from baseline not observed in patients receiving placebo. Hypertension was reported in 8.5% of MDS patients treated with luspatercept (placebo 9.2%) and in 8.1% of β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 2.8%). See section 4.4. In MDS patients, Grade 3 events were reported for 5 patients (3.3%) treated with luspatercept and in 3 patients (3.9%) receiving placebo. No patient discontinued due to hypertension. In β-thalassaemia patients, Grade 3 events were reported in 4 patients (1.8%) treated with luspatercept (0.0% placebo). No patient discontinued due to hypertension. See section 4.4. **Hypersensitivity** Hypersensitivity-type reactions (including eyelid oedema, drug hypersensitivity, swelling face, periorbital oedema, face oedema, angioedema, lip swelling, drug eruption) were reported in 4.6% of MDS (2.6% placebo) and 4.5% of β-thalassaemia patients treated with luspatercept (1.8% placebo). In clinical studies, all events were Grade 1/2. In β-thalassaemia patients treated with luspatercept, hypersensitivity led to treatment discontinuation in 1 patient (0.4%). **Injection site reactions** Injection site reactions (including injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash) were reported in 3.9% of MDS (placebo 0.0%) and in 2.2% of β-thalassaemia patients receiving luspatercept (placebo 1.8%). In clinical studies, all events were Grade 1 and none led to discontinuation. **Thromboembolic events** Thromboembolic events (including deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, ischaemic stroke and pulmonary embolism) occurred in 3.6% of β-thalassaemia patients receiving luspatercept (placebo 0.9%). All events were reported in patients who had undergone splenectomy and had at least one other risk factor. No difference in TEEs was observed between luspatercept and placebo arms in MDS patients. See section 4.4. **Immunogenicity** In clinical studies in MDS, an analysis of 260 MDS patients who were treated with luspatercept and who were evaluable for the presence of anti-luspatercept antibodies showed that 23 (8.8%) MDS patients tested positive for treatment-emergent anti-luspatercept antibodies, including 9 (3.5%) MDS patients who had neutralising antibodies against luspatercept. In clinical studies in β-thalassaemia, an analysis of 284 β-thalassaemia patients who were treated with luspatercept and who were evaluable for the presence of anti-luspatercept antibodies showed that 4 (1.4%) β-thalassaemia patients tested positive for treatment-emergent anti-luspatercept antibodies, including 2 (0.7%) β-thalassaemia patients who had neutralising antibodies against luspatercept. Luspatercept serum concentration tended to decrease in the presence of neutralising antibodies. There were no severe systemic hypersensitivity reactions reported for patients with anti-luspatercept antibodies. There was no association between hypersensitivity type reactions or injection site reactions and presence of anti-luspatercept antibodies. **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 listed in Appendix V. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Bristol Myers Squibb Pharma EEEG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ireland **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/20/1452/001 EU/1/20/1452/002 **CLASSIFICATION** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 04/02/2021 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

# INNOVATIONS 2021 EN HÉMATOLOGIE

L'année 2021 a été riche en innovations impliquant les maladies hématologiques tant malignes que bénignes, dont les plus pertinentes sont abordées ci-dessous.

- Si le pronostic du myélome multiple a été largement amélioré ces dernières années, cette maladie reste incurable. Les stratégies actuelles visent à obtenir le contrôle optimal de la maladie au diagnostic en utilisant des schémas à 4 drogues afin de retarder la rechute, et chez les patients en rechute, d'utiliser des alternatives innovantes comme l'immunothérapie afin de réarmer efficacement le système immunitaire, un réel espoir pour les patients atteints de cette maladie chronique.
- La prise de charge de leucémie myéloïde chronique est en pleine évolution. Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont révolutionné son pronostic depuis 2001 mais sont responsables de toxicités. Un des buts du traitement est actuellement d'obtenir une réponse suffisamment profonde et prolongée pour permettre un arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase et le maintien de la rémission.
- La myélofibrose est un néoplasme myéloprolifératif dont le pronostic reste réservé. Le seul traitement curatif est l'allogreffe de cellules souches périphériques, du moins pour certains patients. Des nouveaux agents thérapeutiques en cours d'étude sont très promoteurs non seulement par leur efficacité sur les symptômes et la splénomégalie mais également par leur potentiel effet anti-fibrotique et réducteur sur le clone muté. Certains agents sont essayés en combinaison avec des inhibiteurs de JAK2.
- Plusieurs études récentes suggèrent que les CAR-T pourraient s'imposer comme traitement de seconde ligne de choix pour patients avec lymphomes agressifs, réduisant secondairement le nombre d'autogreffes.
- Les leucémies myéloïdes aiguës et les syndromes myélodysplasiques avec mutation TP53 restent une population difficile à traiter avec des taux de réponse faibles et de courte durée. L'avènement de l'APR-246, qui restaure l'activité de TP53, va probablement accroître le nombre de répondeurs parmi ces patients à très haut risque.
- Au-delà de son implication bien connue dans la thrombopénie à l'héparine, le facteur plaquettaire 4 (PF4) joue un rôle majeur dans la survenue des très rares thromboses avec thrombopénie observées avec les vaccins COVID-19 à vecteur adénoviral. L'inhibition du FXI devrait s'imposer comme une stratégie prometteuse d'anticoagulation associée à un risque hémorragique moindre alors que l'induction d'un déficit en antithrombine par un ARN interférent permet de prévenir les hémorragies des patients hémophiles A et B avec et sans inhibiteur.
- La prise en charge du purpura thrombocytopénique immun privilégie désormais les thérapies ciblées associées à une toxicité moindre avec des objectifs de numération plaquettaire individualisés.

*Marie-Christiane Vekemans<sup>1</sup>, Violaine Havelange<sup>1</sup>, Eric Van Den Neste<sup>1</sup>, Sarah Bailly<sup>1</sup>, Catherine Lambert<sup>1</sup>, Nicole Straetmans<sup>1</sup>, Xavier Poiré<sup>1</sup>, Stefan N. Constantinescu<sup>1,2,3</sup>, Cédric Hermans<sup>1</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Myélome multiple, myélofibrose, leucémie myéloïde chronique, CAR-T cells, PF4, antithrombine, PTI

## 2021 Innovation in hematology

The year 2021 was rich in innovations in regard to both malignant and benign hematological diseases, with the most relevant of which discussed below.

- In recent years, the prognosis of multiple myeloma has been greatly improved, yet the disease remains as yet incurable. Current strategies aim to achieve optimal disease control at diagnosis using four-drug regimens designed to delay relapse, while in relapsed patients, innovative alternatives like immunotherapy are being employed to effectively re-arm the immune system, and this represents a real hope for patients suffering from this chronic disease.
- The management of chronic myeloid leukemia is still evolving. Since 2001, tyrosine kinase inhibitors have revolutionized its prognosis, but they are also responsible for toxicities. One of the current therapeutic goals is to achieve a sufficiently deep and prolonged response, thereby enabling tyrosine kinase inhibitors to be discontinued and remission maintained.
- Myelofibrosis is a myeloproliferative neoplasm with poor prognosis. The only curative treatment available to date is peripheral stem cell allograft, which can be applied at least for some patients. New therapeutic agents are currently being investigated, which are highly promising not only on account of their efficacy on symptoms and splenomegaly, but also for their potential anti-fibrotic and reducing effect on the mutated clone. Certain agents are in clinical assays in combination with JAK2 inhibitors.
- Several recent studies have suggested that CAR-Ts were likely to emerge as the second-line treatment of choice for patients suffering from aggressive lymphomas, while secondarily reducing the number of autologous stem cell transplants.
- Patients with acute myeloid leukemia and TP53-mutated myelodysplastic syndromes still represent a challenging population to treat with low and only short-lived response rates. The advent of APR-246, which restores TP53 activity, is likely to increase the number of responders among these very high-risk patients.
- Beyond its well-known involvement in heparin thrombocytopenia, platelet factor 4 (PF4) plays a major role in the very rarely observed thrombosis with thrombocytopenia occurring in association with COVID-19 adenoviral vector vaccines. Inhibition of FXI is expected to emerge as a promising anticoagulation strategy with reduced bleeding risk, while induction of antithrombin deficiency by interfering RNA is likely to prevent bleeding in hemophilia A and B patients, either with and without inhibitors.
- Concerning the management of immune thrombocytopenic purpura, targeted therapies are currently being favored owing to their lower toxicity and individualized platelet count targets.

### KEY WORDS

Multiple myeloma, myelofibrosis, chronic myeloid leukemia, CAR-T cells, platelet factor 4, PF4, antithrombin, PTI

## SOMMAIRE

### Myélome multiple : avancées thérapeutiques d'une maladie chronique

*Marie Christiane Vekemans*

### La leucémie myéloïde chronique : un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase à vie ?

*Violaine Havelange*

### L'émergence de nouveaux traitements dans la myélofibrose

*Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu*

### CAR-T cells ou autogreffe pour les rechutes de lymphomes agressifs ?

*Xavier Poiré, Sarah Bailly, Catherine Lambert, Nicole Straetmans, Eric Van Den Neste*

### La mutation TP53 en danger dans les leucémies myéloïdes aiguës et les syndromes myélodysplasiques

*Xavier Poiré, Nicole Straetmans*

### PF4, Facteur XI, Antithrombine : « Stars » 2021 de la coagulation sanguine

*Cédric Hermans*

### Prise en charge du purpura thrombocytopénique immune (PTI)

*Catherine Lambert*

## AFFILIATIONS

1. Service d'Hématologie – Cliniques universitaires Saint-Luc – 1200 Bruxelles
2. Institut de Duve, Université catholique de Louvain et Ludwig Cancer Research Bruxelles.
3. Walloon Excellence in Life Sciences and Biotechnology (WELBIO), Brussels, Belgium

## CORRESPONDANCE

Pr. Cédric Hermans  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
02-7641785  
cedric.hermans@uclouvain.be

Le myélome multiple (MM) représente 10% des hémopathies malignes. Son pronostic a été révolutionné grâce à l'usage des immunomodulateurs, des inhibiteurs du protéasome et des anticorps monoclonaux. Malheureusement, malgré le recours à ses 3 classes thérapeutiques, le MM reste une maladie incurable. Les efforts de la communauté scientifique portent sur le développement de stratégies visant à contrôler profondément la maladie au diagnostic de manière à retarder la rechute, et en cas de rechute, proposer des alternatives innovantes permettant, par exemple, de réarmer le système immunitaire afin de contrôler et détruire les cellules tumorales.

## SCHÉMAS À QUATRE DROGUES POUR LES PATIENTS ÉLIGIBLES À LA GREFFE, EN PREMIÈRE LIGNE THÉRAPEUTIQUE

La triple combinaison Velcade-lenalidomide-dexaméthasone (VRD) est largement utilisée comme traitement d'induction chez les patients atteints de MM, en première ligne thérapeutique. Différents agents peuvent être ajoutés à ce back-bone, afin d'obtenir des réponses plus profondes et plus durables.

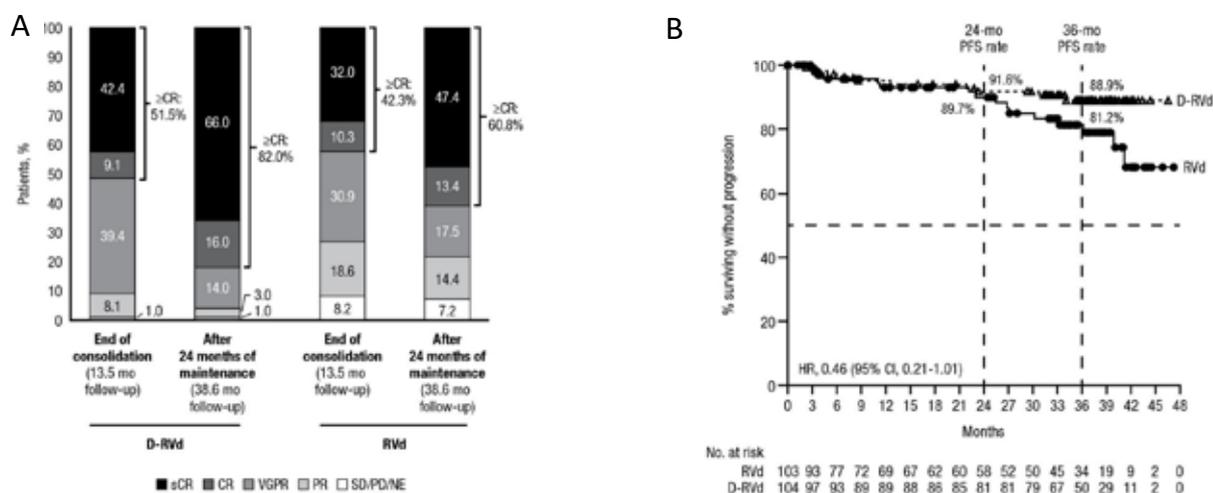
Le daratumumab et l'isatuximab sont deux anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur CD38 présent à la surface des cellules myélomateuses, de bons candidats pour remplir cette mission compte tenu de leur profil de sécurité favorable. Leur usage a fait l'objet de communications lors du dernier congrès de la Société Américaine d'Hématologie à Atlanta en décembre 2021.

L'efficacité de l'**isatuximab** a été étudiée dans une étude de phase III (1), où 662 patients nouvellement diagnostiqués

avec un MM et éligibles à l'autogreffe, ont été randomisés pour recevoir le VRD comme traitement d'induction, avec ou sans isatuximab. L'association Isa-VRD s'est révélée très efficace. 77.3% des patients atteignent au moins une très bonne réponse partielle (VGPR) (diminution du pic de > 90%) (contre 60.5% avec VRD) et 50.1% atteignent une maladie résiduelle (MRD) négative (mesurée par cytométrie - NGF avec une sensibilité à 10<sup>-5</sup>) (contre 35.6% avec VRD), et cela, quel que soit le sous-groupe concerné.

L'étude GRIFFIN a elle, étudié l'ajout de **daratumumab** au VRD (2). Cette étude de phase II avait déjà démontré que la quadruple association permettait d'améliorer de manière significative les taux de réponse complète stringente (sCR) (pas de protéine monoclonale détectable dans le sang, normalisation du rapport kappa/lambda et absence des cellules myélomateuses dans la moelle) après 4 cycles d'induction, suivi d'autogreffe et de 2 cycles de consolidation (3). Durant le congrès, les investigateurs ont rapporté les résultats du traitement de maintenance de 2 ans, prévoyant l'administration de dara-R chez les patients randomisés dans le bras dara-VRD ou R chez les patients randomisés dans le bras VRD. Pour les 207 patients ayant terminé cette phase de traitement, la maintenance par dara-R permet d'amener plus de patients en sCR (66% versus 47%), mais aussi en MRD négative (64.4% versus 30.1%) (Figure 1.1). La quadruple combinaison a 3x plus de chance de maintenir cette MRD négative au-delà de 12 mois, ce qui nous permet d'espérer des périodes sans progression plus longues. Une étude similaire de phase III, l'étude CEPHEUS, est actuellement en cours et devrait confirmer ces excellents résultats.

Figure 1.1. Mise à jour de l'étude GRIFFIN comparant dara-VRD suivi de maintenance par dara-R à VRD suivi de maintenance par R



A. Evolution des taux de réponse au cours du temps : amélioration de la qualité de la réponse (réponse complète, CR)  
 B. Courbe de survie sans progression : bénéfice pour la séquence dara-VRD, autogreffe et dara-R en maintenance

### GUIDER LE TRAITEMENT SUR LA MALADIE RÉSIDUELLE

L'étude MASTER est un essai américain de phase III qui a le mérite de proposer une stratégie thérapeutique basée sur la réponse au traitement. Elle propose un autre schéma à quatre drogues, associant daratumumab-**carfilzomib**-légalidomide-dexaméthasone (dara-KRd) administré pour 4 cycles d'induction, suivi d'autogreffe et de 2 cycles de consolidation (4). À chaque phase de traitement, le statut MRD est déterminé en biologie moléculaire par NGS, et guide la suite de la prise en charge. Deux mesures de MRD négatives consécutives permettent de suspendre le traitement et de placer le patient en surveillance.

Les premiers résultats sont encourageants. 86 % des patients atteignent une réponse complète ou mieux, 80%, une MRD négative mesurée avec un seuil de sensibilité à  $1 \times 10^{-5}$ , 66%, une MRD négative mesurée avec un seuil de sensibilité à  $1 \times 10^{-6}$ . Il s'agit des taux de MRD négatives les plus élevés observés à ce jour chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un MM.

On note un approfondissement de la réponse à chaque phase de traitement, phénomène observé quelles que soit les anomalies génétiques impliquées au départ. L'autogreffe augmente le taux de MRD négative après l'induction, avec un impact particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients présentant un statut cytogénétique défavorable.

Chez les patients dont le traitement a été stoppé, aucun décès n'a été déploré des suites d'une progression de l'affection myélomateuse. Quasi aucun patient atteignant une MRD négative n'a progressé ou vu réapparaître une maladie résiduelle après arrêt du traitement, alors qu'il présentait 0/1 anomalie génétique défavorable au diagnostic.

Cette stratégie thérapeutique permet d'entrevoir le suivi de la MRD comme alternative à l'administration indéfinie d'un traitement de maintenance.

### PREMIER TRAITEMENT PAR CAR-T APPROUVÉ POUR LES MYÉLOMES EN PHASE AVANCÉE

L'Abecma est le premier CAR-T (chimeric antigen receptor T) avalisé par l'Agence Européenne du Médicament pour le traitement des MM en rechute ou réfractaire après un minimum de quatre lignes de traitement incluant un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps monoclonal anti-CD38.

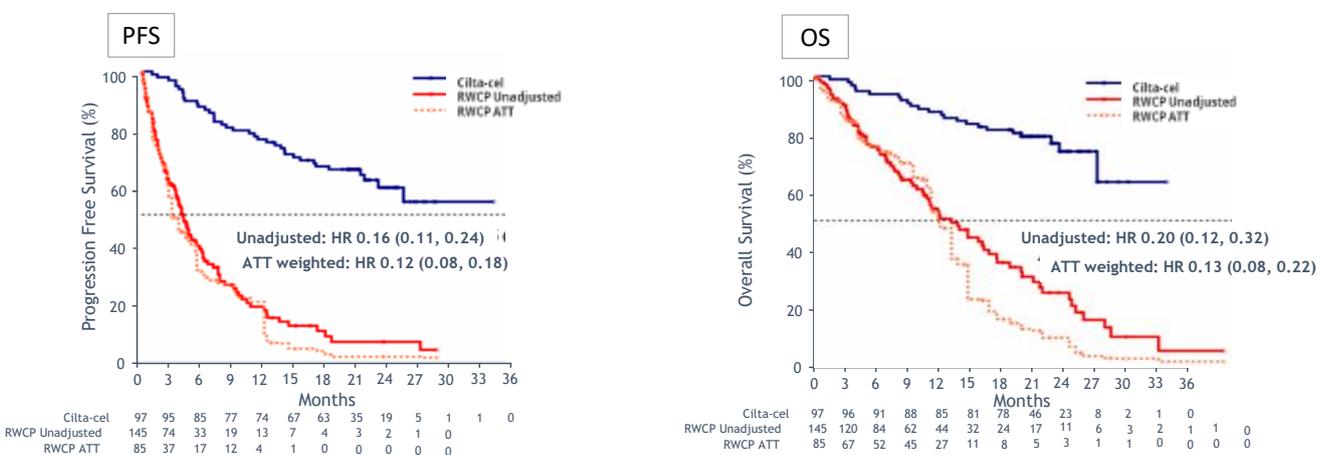
La technique des CAR-T se base sur la collecte de lymphocytes T d'un patient, leur modification en laboratoire de façon à leur faire exprimer un récepteur capable de reconnaître un antigène de surface des cellules tumorales, et leur réinjection chez le patient de manière à tuer les cellules malignes.

Ce domaine de l'immunothérapie est en pleine expansion, ce type de traitement permettant d'obtenir des taux de réponse (y compris MRD négative) très élevés, dans une population de patients réfractaires à de multiples lignes de traitement, dont le pronostic est souvent extrêmement réservé.

L'essai CARTITUDE-1 étudie un autre CAR-T, le cilta-cel, et porte sur 97 patients pour lesquels on bénéficie d'un suivi médian de 18 mois (5). Après une seule infusion de cilta-cel, le taux de réponse globale avoisine les 98%, avec des taux de sCR de 80.4%, et la plupart des patients atteignent une MRD négative. Les malades qui maintiennent la MRD négative au-delà de 6 voir 12 mois, ont évidemment les meilleurs taux de survie.

Si on compare les résultats obtenus dans l'essai CARTITUDE-1 aux données de vie réelle collectées en Belgique (traitements conventionnels administrés dans le même contexte de rechute, registre BELCOMM), après ajustement, l'administration de CAR-T offre 3x plus de chances d'obtenir une réponse, et 11x plus de chances d'atteindre une VGPR, en comparaison des traitements standard (Figure 1.2) (6).

Figure 1.2.



Comparaison des résultats de survie sans progression (PFS) et survie globale (OS), des patients traités par cilta-cel dans l'étude CARTITUDE-1 avec les données de vie réelle collectées en Belgique pour une population similaire (données ajustées). Après un suivi médian de 18 mois, la médiane PFS est < 6 mois et la médiane OS < 1 an avec les thérapies conventionnelles. Avec cilta-cel, le risque de progression ou décès (PFS) et le risque de décès (OS) sont significativement réduits (de 88% et 87%, respectivement).

Les CAR-T feront, sans aucun doute, partie de l'arsenal thérapeutique que nous pourrions proposer aux patients dans l'avenir, y compris à des stades bien plus précoces de leur affection.

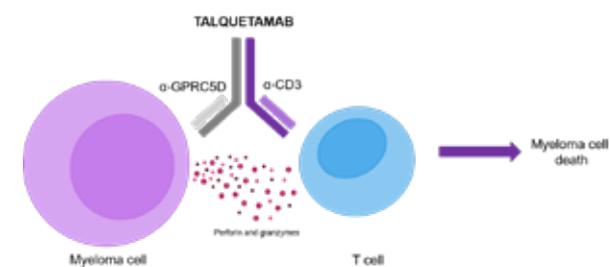
## PLACE À L'IMMUNOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MYÉLOME MULTIPLE EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRE

Les anticorps bispécifiques, aussi appelés bispecific T-cell engagers, sont aussi un mode d'immunothérapie permettant de rediriger les cellules T vers les cellules tumorales.

À l'inverse des CAR-T, ils sont composés de deux anticorps différents fusionnés, leur permettant de se lier d'un côté aux cellules myélomateuses, et de l'autre côté, aux cellules du système immunitaire (Figure 1.3). La plupart des anticorps bispécifiques ciblent BCMA (B-cell maturation antigen), un récepteur présent à la surface des cellules myélomateuses.

Le Talquetamab est un anticorps bispécifique qui cible une autre protéine que BCMA, GPRC5D (G protein-coupled receptor family C group 5 member D), une cible très prometteuse car fortement exprimée à la surface des cellules myélomateuses, mais peu présente à la surface des tissus sains.

**Figure 1.3. Mode d'action du Talquetamab, un anticorps bispécifique liant anti-GPRC5D à la surface de la cellule myélomateuse et CD3 à la surface des lymphocytes T**



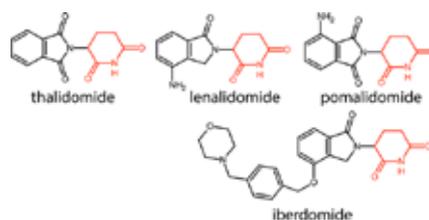
Les résultats des doses recommandées pour la phase 2 ont été rapportés chez 95 patients, la plupart d'entre eux 'triple-class' réfractaires. Administré 2x par semaine en SC à la dose de 800 µg/kg, le taux de réponse globale est de 71% (≥ VGPR, 53%), avec des réponses durables s'approfondissant au cours du temps, moyennant les effets secondaires habituels observés (syndrome de relargage des cytokines, diminution de la leucocytose, sensibilité aux infections, troubles cutanés et désordres du goût) (7).

Dans une autre étude de phase 1, le Talquetamab a pas été combiné au daratumumab chez 29 patients atteints de MM, exposé à ≥ 6 lignes antérieures de traitement. Sur 21 patients évaluable, 17 présentent une réponse, sans majoration des toxicités habituellement observées avec ces 2 drogues données en monothérapie (8).

## CELMODS, UNE NOUVELLE CLASSE DE MÉDICAMENTS IMMUNOMODULATEURS

L'iberdomide fait partie d'une nouvelle classe de médicaments appelées CELMoDs (cereblon E3 ligase modulators) (Figure 1.4). Apparenté au lénalidomide et au pomalidomide, l'iberdomide est un agent plus puissant de par ses propriétés tumoricides et immuno-stimulantes comparé aux IMiDs.

**Figure 1.4. Structure chimique des immunomodulateurs (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide) comparé à l'iberdomide, le représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les CELMoDs.**



Durant le congrès, ont été présentés les résultats d'une étude de phase 1/2 étudiant l'iberdomide combiné à la dexaméthasone chez les patients lourdement pré-traités (≥ 6 lignes antérieures de traitement). Le taux de réponse globale est de 26.2%, pour une durée moyenne de réponse de 7 mois, une médiane de survie sans progression (PFS) de 3 mois, et une survie médiane de 11.2 mois. Des résultats similaires ont été observés dans la cohorte préalablement exposée à un agent anti-BCMA (9).

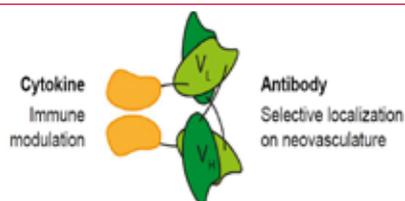
Les effets secondaires habituels portent sur des anomalies de l'hémogramme, avec un risque accru d'infections.

Une étude de phase 3 comparant iberdomide-daratumumab-dexaméthasone à daratumumab-Velcade-dexaméthasone est en cours chez les patients en phase avancée.

## ENCORE UNE NOUVELLE CLASSE DE MÉDICAMENTS, LES IMMUNOCYTOKINES

Les immunocytokines sont des composés hybrides associant cytokines et anticorps monoclonal (Figure 1.5). Le modakafusp alfa fusionne 2 molécules d'interféron alpha-2b modifiées à la portion Fc d'un anticorps monoclonal humanisé IgG4 anti-CD38. Cette construction permet de délivrer de l'interféron aux cellules myélomateuses CD38+, de façon à empêcher leur division tout en boostant les cellules immunes combattant le myélome.

**Figure 1.5. Structure des immunocytokines, fusion d'un anticorps avec une cytokine**



Dans une étude de phase I (10), le modakafusp alfa permet d'obtenir des taux de réponse globale de 42 %, même chez les patients réfractaires aux anticorps monoclonaux anti-CD38 ou traités par anti-CD38 dans leur dernière ligne thérapeutique, car la fixation de ce composé se fait

sur un épitope différent que celui utilisé par les anti-CD38 habituels. La PFS médiane est de 5.7 mois et une médiane de réponse de 7.4 mois. 20 % des patients répondent encore après thérapies ciblant BCMA.

## RÉFÉRENCES

1. Goldschmidt H. , Mai E.K. , Nievergall E. *et al.* Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib and dexamethasone as induction therapy for newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma patients: the phase III GMMG-HD7 trial. ASH. 2021; #463.
2. Laubach JP, Kaufman JL, Sborov DW, *et al.* Daratumumab (dara) plus lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rvd) in patients (pts) with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of GRIFFIN after 24 months of maintenance. ASH. 2021; #79.
3. Voorhees P, Kaufman JL, Laubach J *et al.* Daratumumab, lenalidomide, bortezomib and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. Blood. 2020; 136(8):936-945.
4. Costa LJ, Chhabra S, Callander NS, *et al.* Daratumumab, Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (dara-KRd), autologous transplantation and MRD response-adapted consolidation and treatment cessation. Final primary endpoint analysis of the MASTER trial. ASH. 2021, #481.
5. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, *et al.* Updated results from CARTITUDE-1 : phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. ASH. 2021, #549.
6. Vekemans MC, Delforge M, Depaus J, *et al.* Ciltacabtagene autoleucl for patients with tripl-class exposed multiple myeloma: adjusted comparison of CARTITUDE-1 patients outcomes versus Real-world clinical practice in Belgium. Proceedings of the 37th General Annual Meeting of the BHS. 2022; oral presentation.
7. Updated phase 1 results from MonumentAL-1 : first-in-human study of Talquetamab, a G-protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. ASH. 2021, #158.
8. Chari A, Hari P, Bahlis NJ *et al.* Phase 1b results of subcutaneous talquetamab plus daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. ASH. 2021, #161.
9. Lonial S, Popat R, Hulin C, *et al.* IBERdromide (IBER) in combination with dexamethasone (DEX) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): results from the dose-expansion phase of the CC-220-MM-001 trial. ASH. 2021, #162.
10. Vogl DT, Kaufman JL, Holstein SA, *et al.* Modakafusp alfa (TAK-573), an immunocytokine, shows clinical activity in patients with relapsed/refractory multiple myeloma; updated results from a first-in-human phase 1 study. ASH. 2021, #898.

## La leucémie myéloïde chronique : un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase à vie ?

Violaine Havelange

La prise en charge des patients souffrant de leucémie myéloïde chronique (LMC) a profondément changé ces dernières années. La plupart des patients souffrant d'une LMC en phase chronique ont une espérance de vie quasiment identique à celle de la population normale. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de première génération (imatinib) depuis 2001 et ensuite de seconde génération (dasatinib, nilotinib, and bosutinib) et de troisième génération (ponatinib) ont révolutionné le pronostic de ces patients. Cependant, ces thérapies 'ciblées' ont des effets secondaires qui altèrent, à des degrés divers, la qualité de vie de ces patients.

Un nouveau but du traitement confirmé par un panel d'experts européens en 2020 (*European LeukemiaNet*) (1)

est actuellement de pouvoir arrêter les ITK et d'obtenir une rémission prolongée à l'arrêt du traitement. Un essai d'arrêt d'ITK peut être discuté avec le patient et réalisé dans certaines conditions après l'obtention et la durée suffisante d'une réponse moléculaire profonde (Tableau 1) (1). La réponse moléculaire profonde est définie par un taux de transcrit résiduel BCR-ABL  $\leq 0.01\%$  soit une baisse de minimum 4 log (MR4 ou plus) mesurée par PCR quantitative selon l'échelle internationale. L'étude STIM1 publiée en 2010 a mis en évidence que 38% des patients avec une LMC et un transcrit BCR-ABL non détecté pendant 2 ans restaient en rémission 77 mois après l'arrêt des ITK (2). Parmi les nombreuses études suivantes, une étude multicentrique académique européenne

(EURO-SKI) a étudié l'arrêt des ITK chez 755 patients et a mis en évidence une survie sans rechute moléculaire de la LMC chez 50% des patients à 2 ans de l'arrêt des ITK (3). Les critères minimums d'arrêt sont un traitement par ITK de 3 ans et une réponse moléculaire profonde de minimum 1 an (Tableau 1). En moyenne, 50-60% des patients vont rechuter à l'arrêt des ITK. 80% des rechutes ont lieu dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt. Les ITK doivent être repris dès la perte de réponse moléculaire majeure (soit un transcrite BCR-ABL > 0.1% mesuré selon l'échelle internationale) et permettent l'obtention rapide d'une nouvelle réponse moléculaire profonde chez presque tous les patients. De rares cas de progression en phase blastique ont été rapportés mais on ignore si cette évolution a été favorisée par l'arrêt des ITK. 25% des patients vont présenter des douleurs musculosquelettiques ou articulaires quelques semaines ou mois après l'arrêt des ITK, possiblement dues à l'arrêt des effets 'off target' des ITK. Ces douleurs sont modérées et transitoires mais nécessitent parfois la prise d'anti-inflammatoires.

Si l'on considère qu'une réponse moléculaire profonde est obtenue chez 40% des patients avec une LMC nouvellement diagnostiquée et que 50% resteront en rémission à l'arrêt des ITK ; cela représente 20% des patients nouvellement diagnostiqués.

L'arrêt des ITK nécessite un suivi rapproché de la maladie résiduelle. En Belgique, depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, l'Inami rembourse ces tests PCR rapprochés. Le groupe d'experts européen recommande un suivi mensuel les 6 premiers mois, un suivi bimensuel du mois 6 au mois 12 et ensuite une reprise du suivi trimestriel à vie (1).

Les recherches en cours cherchent à définir les facteurs pronostiques d'un succès de l'arrêt du traitement et surtout à augmenter le pourcentage de patients qui restera en rémission à l'arrêt (4).

Divers facteurs pronostiques prédictifs d'un succès de l'arrêt ont été décrits. Selon l'étude EURO-SKI, la durée de traitement par ITK, la réponse moléculaire profonde et un traitement par interféron augmentaient les succès à l'arrêt (3). La durée de la réponse moléculaire profonde est actuellement décrite comme le facteur le plus important. La probabilité de rester en réponse à l'arrêt des ITK augmenterait de 3% par année supplémentaire de traitement (3). La profondeur de la réponse moléculaire influence également le taux de succès. Plusieurs études ont montré que les ITK de seconde génération permettaient d'obtenir davantage de réponse moléculaire profonde que l'imatinib mais ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude allemande CML-study 4 qui a montré un taux de réponse moléculaire profonde similaire à 10 ans de traitement (5).

La rechute à l'arrêt des ITK chez 50% des patients serait due à la persistance de cellules souches leucémiques (CSL) quiescentes qui expriment faiblement BCR-ABL. Différents groupes de recherche tentent d'isoler ces CSL par des techniques telles que la PCR génomique, la PCR digitale, la cytométrie de flux. Une étude récente a mis en évidence la persistance du BCR-ABL principalement dans les lymphocytes B à l'arrêt des ITK.

Plusieurs études cliniques actuellement en cours ont pour objectif d'éliminer ces CSL pour maintenir la rémission à l'arrêt des ITK. Des traitements associant du ruxolitinib ou un inhibiteur de BTK ou un inhibiteur de bcl2 avec un ITK sont en cours d'étude (4).

Certains mécanismes immunitaires seraient éteints durant le traitement par ITK. A l'arrêt des ITK, on observe une augmentation des cellules NK, une diminution des cellules T régulatrices et des cellules dendritiques plasmocytoïdes CD86+. Les CSL persistantes exerceraient un contrôle immunologique chez des patients en rémission à l'arrêt

Tableau 1.

Critères requis pour un essai d'arrêt des ITK (ELN 2020) (1)
<b>Obligatoire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMC en 1<sup>ère</sup> phase chronique</li> <li>• Patient motivé informé correctement</li> <li>• Accès à une PCR quantitative de haute qualité utilisant l'échelle internationale et avec un turn-over rapide des résultats</li> <li>• Consentement du patient à un suivi plus fréquent à l'arrêt des ITK. Suivi mensuel du mois 1 au mois 6 – suivi bimensuel du mois 6 au mois 12 et suivi trimestriel par la suite.</li> </ul>
<b>Minimum</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (ou de 2<sup>nde</sup> ligne uniquement pour intolérance)</li> <li>• Transcrit M-BCR - soit e13a2 ou e14a2</li> <li>• Durée du traitement par ITK &gt; 5 ans (&gt; 4 ans pour un ITK de 2<sup>nde</sup> génération)</li> <li>• Durée de la réponse moléculaire profonde (MR4 ou mieux) &gt; 2 ans</li> <li>• Pas d'échec d'un traitement antérieur</li> </ul>
<b>Optimal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée du traitement par ITK &gt; 5 ans</li> <li>• Durée de la réponse moléculaire profonde &gt; 3 ans si MR4</li> <li>• Durée de la réponse moléculaire profonde &gt; 2 ans si MR4.5</li> </ul>

des ITK. Un traitement de maintenance par interféron permettrait de maintenir une rémission à l'arrêt des ITK. Des études cliniques combinant un inhibiteur du checkpoint et un ITK sont également en cours d'évaluation sur la stabilité de la rémission à l'arrêt mais les risques d'effets indésirables ne doivent pas être négligés.

En conclusion, la prise en charge des patients souffrant de LMC en phase chronique est en pleine évolution. Lors du diagnostic, l'hématologue peut maintenant aborder l'objectif de pouvoir potentiellement arrêter le traitement par ITK aux effets secondaires importants. Des études sont en cours pour isoler et cibler ces CSL persistantes qui seraient à l'origine des rechutes.

## RÉFÉRENCES

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
2. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, *et al.*; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029-35.
3. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, *et al.*; EURO-SKI investigators. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
4. Hochhaus A, Ernst T. TKI discontinuation in CML: how do we make more patients eligible? How do we increase the chances of a successful treatment-free remission? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):106-112. doi: 10.1182/hematology.2021000238.
5. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, *et al.* Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015;29(5):1123-32. doi: 10.1038/leu.2015.36.

## L'émergence de nouveaux traitements dans la myélofibrose

*Violaine Havelange, Stefan N. Constantinescu*

La myélofibrose (MF) est une des trois néoplasies myéloprolifératives philadelphe négative la plus fréquente. La myélofibrose est soit primitive, soit secondaire à une polycythemia vera ou à une thrombocytémie essentielle. Les mutations drivers (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) et d'autres mutations impliquées dans des néoplasies myéloïdes vont entraîner une prolifération des progéniteurs myéloïdes en absence de cytokines, une émergence de clones des cellules souches mutées et en même temps une augmentation de l'expression de cytokines inflammatoires et une fibrose dans l'environnement 'niche' de la moelle osseuse.

Les manifestations cliniques de la MF incluent des symptômes constitutionnels médiés par les cytokines (fièvre, perte de poids, sudations nocturnes), des cytopénies dues à un échec progressif de la moelle,

une hématopoïèse extra-médullaire et des symptômes mécaniques dus à la splénomégalie (1,2). La MF est un groupe de maladies hétérogènes avec des taux de progression de transformation blastique et de décès variables dépendant de facteurs pronostiques cliniques et génétiques.

Le seul traitement curatif est l'allogreffe de cellules souches périphériques mais celle-ci reste associée à un taux élevé de morbidité et de mortalité.

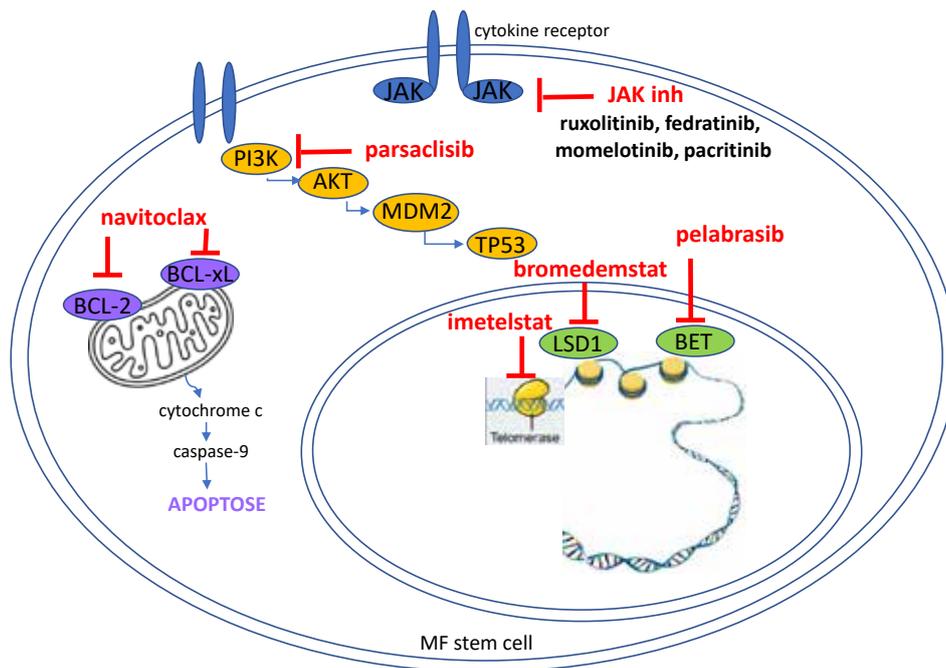
Les inhibiteurs de JAK (*JAK1* et *JAK2*) – ruxolitinib (Jakavi®) et fedratinib permettent de diminuer les symptômes constitutionnels et la splénomégalie chez des patients non candidats à l'allogreffe (3). Le momelotinib et le pacritinib sont 2 autres inhibiteurs de JAK en cours d'étude de phase III qui pourraient être bénéfiques en cas d'anémie ou de thrombopénie. Les inhibiteurs de JAK ne sont pas curatifs

mais apportent un bénéfice clinique pendant plusieurs années. La moitié des patients vont présenter une nouvelle progression de la maladie (symptômes et splénomégalie) après 2- 3 ans de traitement par ruxolitinib.

De nouvelles molécules sont en cours d'étude clinique dans la prise en charge de ces patients (2,4,5) (Figure 3.1). Le but de ces nouveaux traitements est d'obtenir un effet synergique ou additionnel au ruxolitinib pour approfondir et allonger la réponse sur les symptômes et

la splénomégalie chez des patients encore non traités. En plus de l'activation constitutive de la voie JAK-STAT, l'activation d'autres voies de signalisation affectant la prolifération, la survie et la production de cytokines inflammatoires, serait impliquée dans la progression de la maladie et dans la résistance au ruxolitinib (4). Une question majeure sera l'effet de ces nouvelles molécules sur les taux de transformation blastique de la myélofibrose.

Figure 3.1. Nouveaux traitements à l'étude dans la myélofibrose



- Le pelabrasib (CPI-0610) est un inhibiteur oral des protéines BET (protéines à Bromodomain et domaine Extra-Terminal) qui va modifier l'expression de gènes impliqués dans la voie NF-kb. Le pelabrasib va supprimer la production de cytokines, normaliser la différenciation mégacaryocytaire et promouvoir la différenciation érythrocytaire. Il a été administré en monothérapie ou ajouté au ruxolitinib chez des patients réfractaires ou intolérants (6,7). Des résultats encourageants sur les symptômes, la splénomégalie mais également sur les besoins transfusionnels, le degré de fibrose et le taux de cytokines inflammatoires ont été observés. L'effet secondaire principalement rapporté était une thrombocytopénie. L'étude MANIFEST-2 de phase 3 randomisée, en cours, étudie l'effet de l'adjonction du pelabrasib au ruxolitinib chez des patients MF non traités.
- Le navitoclax est un inhibiteur oral de BCL-XL, BCL2, et BCL-W, des protéines de la famille anti-apoptotiques - BCL2. Dans une étude de phase 2, le navitoclax a été ajouté au ruxolitinib et a permis d'obtenir une réponse sur la rate et sur les symptômes chez 30%

des patients (8). Une réduction du degré de fibrose  $\geq 1$ , une leucoréduction et une diminution des besoins transfusionnels ont également été observées. La thrombocytopénie était l'effet secondaire principalement rapporté. Une étude de phase 3 est, en cours, en combinaison avec le ruxolitinib en 1<sup>ère</sup> ligne (TRANSFORM-1) ou en 2<sup>ème</sup> ligne (TRANSFORM-2) de traitement.

- Le luspatercept est un agent maturant de l'érythropoïèse qui lie et inhibe les ligands de la superfamille du TGF- $\beta$ , réduit la signalisation aberrante de Smad2/3 et favorise l'érythropoïèse et donc la maturation des globules rouges dans leurs stades terminaux. Dans une étude de phase 2, chez les patients MF transfusion dépendants, 36% sous ruxolitinib et 19% sans ruxolitinib sont devenus indépendants des transfusions avec une durée médiane de réponse de 55 et 59 semaines respectivement (9). L'effet secondaire principal était une hypertension chez 13% des patients. Une étude de phase 3 (INDEPENDANCE) étudie actuellement l'effet du luspatercept chez des patients présentant

- une anémie transfusion dépendante sous inhibiteur de JAK.
  - Le pascalisib est un inhibiteur oral hautement sélectif de PI3Kδ en cours d'investigation chez des patients souffrant de MF. L'adjonction de pascalisib au ruxolitinib entraînerait une diminution de la taille de la rate et des symptômes chez une partie de ces patients (10). Les effets secondaires principaux étaient une thrombopénie, de la fatigue, des infections, une hypertension et une majoration des tests hépatiques. Des études de phase 3 randomisées en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne de traitement sont en cours.
  - L'imetelstat est un inhibiteur de l'activité de la télomérase qui a montré son efficacité (réduction de la taille de la rate et des symptômes) dans une étude randomisée de phase 2 chez des patients en rechute/réfractaires au ruxolitinib. Une diminution de la fibrose médullaire ainsi qu'une diminution de la fréquence allélique de la mutation driver ont été observées chez 40% des patients (11). La toxicité était surtout hématologique chez un tiers des patients.
  - Le bomedemstat est un inhibiteur oral de la lysine-specific demethylase-1 (LSD1) qui modifie la chromatine. La LSD1 lie GF1b, un facteur de transcription clé impliqué dans la différenciation et la maturation des mégacaryocytes. Dans une étude de phase 2 chez des patients résistants au ruxolitinib, une diminution de la splénomégalie a été observée chez 81% des patients et des symptômes chez 30% des patients (12). 26% des patients ont présenté une amélioration d'au moins un grade au niveau de la fibrose et 42% une réduction du pourcentage d'allèles mutés de la mutation driver.
- En conclusion, la myélofibrose reste une pathologie difficile à traiter. L'allogreffe est la seule option curative mais tous les patients ne peuvent pas en bénéficier suite à leur âge ou leurs comorbidités. De nouveaux agents thérapeutiques sont très promoteurs non seulement au niveau de leur efficacité sur les symptômes et la splénomégalie mais également au niveau de leur potentiel effet anti-fibrotique et réducteur sur le clone muté.

## RÉFÉRENCES

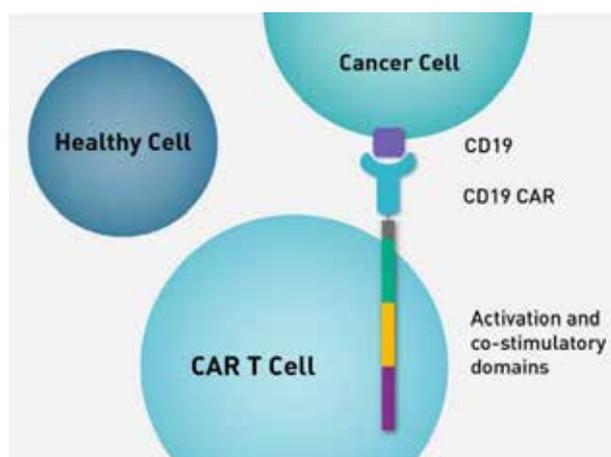
1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2021 Jan;96(1):145-162.
2. Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD. Myelofibrosis: genetic characteristics and the emerging therapeutic landscape. *Cancer Res.* 2021 Dec 15 : canres.2930.2021.
3. Devos T, Selleslag D, Granacher N, Havelange V, Benghiat FS. Updated recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Hematology.* 2022 Dec;27(1):23-31.
4. England J, Gupta V. Novel therapies vs hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: who, when, how? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 Dec 10;2021(1):453-462. doi: 10.1182/hematology.2021000279.
5. Bankar A, Gupta V. Investigational non-JAK inhibitors for chronic phase myelofibrosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020 May;29(5):461-474.
6. Talpaz M, Rampal R, Verstovsek S, et al. CPI-0610, a Bromodomain and Extraterminal Domain Protein (BET) Inhibitor, As Monotherapy in Advanced Myelofibrosis Patients Refractory/Intolerant to JAK Inhibitor: Update from Phase 2 MANIFEST Study. *Blood.* 136, 2020
7. Verstovsek S, Mascarenhas J, Kremianskaya M, et al.: CPI-0610, Bromodomain and Extraterminal Domain Protein (BET) Inhibitor, As "Add-on" to Ruxolitinib, in Advanced Myelofibrosis Patients with Suboptimal Response: Update of MANIFEST Phase 2 Study. *Blood.* 136, 2020.
8. Mascarenhas J, Harrison C, Andrea P, et al.: CPI-0610, a Bromodomain and Extraterminal Domain Protein (BET) Inhibitor, in Combination with Ruxolitinib, in JAK-Inhibitor-Naïve Myelofibrosis Patients: Update of MANIFEST Phase 2 Study. *Blood.* 136, 2020
9. Harrison CN, Garcia, JS., Mesa RA., et al.: Results from a Phase 2 Study of Navitoclax in Combination with Ruxolitinib in Patients with Primary or Secondary Myelofibrosis *Blood* 134, 2019
10. Gerds AT, Vannucchi AM, Passamonti F, et al. Duration of Response to Luspatercept in Patients (Pts) Requiring Red Blood Cell (RBC) Transfusions with Myelofibrosis (MF) – Updated Data from the Phase 2 ACE-536-MF-001 Study. *Blood.* 136:47-48, 2020
11. Yacoub A, Stouffs M, Zhou F, et al: Abstract CT253: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Parsacalisib Plus Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis Who Have Suboptimal Response to Ruxolitinib. *Cancer Research.* 2021; 81: CT253-CT253.
12. Mascarenhas J, Komrokji RS, Palandri F, et al. Randomized, Single-Blind, Multicenter Phase II Study of Two Doses of Imetelstat in Relapsed or Refractory Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2021; JCO2002864.
13. Gill H, Yacoub A, Pettit K, et al. A Phase 2 study of the LSD-1 inhibitor IMG-7289 (Bomedemstat) for the treatment of advanced myelofibrosis. *EHA2021 Virtual Congress Abstract Book. HemaSphere.* 2021 ; 5 : e566.

## CAR-T cells ou autogreffe pour les rechutes de lymphomes agressifs ?

Xavier Poiré, Sarah Bailly, Catherine Lambert, Nicole Straetmans, Eric Van Den Neste

Cette question a déjà été abordée dans les éditions des années précédentes de ce numéro consacré aux innovations. En bref rappel, les CAR-T sont des lymphocytes isolés et cultivés en laboratoire auxquels on fait exprimer un récepteur spécifique d'une tumeur (Figure 4.1).

Figure 4.1 : CART ou Chimeric Antigen Receptor T cell



On obtient ainsi un médicament cellulaire capable de « tuer » la cible tumorale. Actuellement, nous avons de plus en plus d'expériences avec deux d'entre eux qui ciblent, via le CD19, les lymphomes agressifs. Depuis juillet 2019, les cliniques universitaires Saint-Luc ont la chance d'être un des quatre centres belges à pouvoir appliquer cette thérapeutique innovante. Actuellement, ce traitement n'est disponible que pour les lymphomes agressifs ayant échoué à moins 2 lignes de traitements. Des rémissions à long terme sont observées dans 40% des cas. Comme

devant tout nouveau traitement efficace, la question se pose de l'intérêt de l'introduire plus précocement dans l'histoire de la maladie. Lors du dernier congrès d'hématologie américain (*American Society of Hematology, ASH*) en décembre à Atlanta, les résultats de 3 études prospectives ont été rapportés.

Les lymphomes B diffus à grandes cellules sont les lymphomes agressifs les plus fréquents. Le traitement de première ligne par immuno-chimiothérapie, le célèbre R-CHOP, permet une rémission prolongée dans près de 70% des cas. Pour les patients en rechute ou réfractaires à cette première ligne, l'approche standard reste une chimiothérapie de rattrapage à base de sels de platine, suivie chez les patients répondeurs, d'une intensification thérapeutique et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Au total, cette approche ne permet des rémissions prolongées que dans 20% des cas et s'accompagne d'une toxicité immédiate mais également d'une toxicité à long terme. Ce traitement standard a ainsi été comparé à l'administration de CAR T dans 3 études internationales prospectives et randomisées : ZUMA-7, TRANSFORM et BELINDA. ZUMA-7 utilise le CAR T Yescarta® ou Axi-cel. Une inclusion de 359 patients de 59 ans d'âge médian a montré un avantage des CAR-T en termes de survie sans événement et de taux de rémission. TRANSFORM n'a inclus que 92 patients dans chaque bras. Le CAR-T utilisé était le Liso-cel ou Breyanzi®. A nouveau, un avantage significatif en taux de rémission et en survie sans événement a été avancés en faveur des CAR-T. Enfin, l'étude BELINDA randomise le CAR-T Tisa-cel ou Kymriah® versus l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans cette étude ayant inclus 322 patients, aucun avantage des CAR-T n'a pu être avancé. Le tableau 4.1 reprend les résultats des différentes études.

Tableau 4.1: résultats des 3 études CAR T

Trial	Median event-free survival (months)		Complete response rate		Two-year survival rate	
	CAR T-cell therapy	Standard treatment	CAR T-cell therapy	Standard treatment	CAR T-cell therapy	Standard treatment
BELINDA	3.0	3.0	28%	28%	Not reached	
TRANSFORM	10.1	2.3	66%	39%	Not reached	
ZUMA-7	8.3	2.0	65%	32%	61%	52%

Il est bien-sûr impossible de faire une comparaison directe entre ces 3 études et on ne peut certainement conclure de ces résultats que le CAR-T de BELINDA ou Kymriah est moins efficace que les autres dans cette indication. Une comparaison prospective des différents CAR-T disponibles serait certainement bienvenue mais on sait comment il est difficile de mettre en place des études comparant des médicaments innovants différents. Il est certain que ces trois CAR-T partagent certaines similarités mais ils sont définitivement trois produits différents en particulier en ce qui concerne leur domaine de co-stimulation. Ce dernier est primordial pour l'expansion et la survie des CAR-T in vivo. Par contre, on peut dégager des différences significatives en terme de méthodologie entre les 3 études. L'étude ZUMA-7 n'autorisait aucune chimiothérapie d'attente avant l'infusion des CAR-T alors que l'étude TRANSFORM autorisait un maximum d'un cycle de chimiothérapie d'attente. Ceci est important car le temps de production des CAR-T varie entre 4 et 8 semaines, temps pendant lequel le patient doit rester plus ou moins stable et ne pas présenter de progression trop importante de sa maladie. Dans l'étude BELINDA, il était possible d'administrer autant de chimiothérapie d'attente que nécessaire avant l'infusion des CAR-T. Il est donc

possible que les différences de résultats observés soient secondaires à l'inclusion de lymphomes plus agressifs dans l'étude BELINDA que dans les autres études. En ce qui concerne les toxicités, elles restaient dans les taux attendus avec ce type de traitement.

Malgré ces remarques, il est fort probable que les CAR-T vont prendre une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique des lymphomes agressifs en seconde ligne. Néanmoins, il est encore trop tôt pour conclure que les CAR-T vont définitivement remplacer la procédure d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il faudra certainement définir des facteurs cliniques et biologiques qui nous permettront de mieux identifier quels sont les patients qui bénéficieront le mieux d'une attitude par rapport à une autre. Et enfin de rajouter que l'autogreffe a un coût de 30 à 40 000 EUR contre 250 000 EUR pour les CAR-T. Même si la vie n'a pas de prix, c'est un facteur qu'il faut conserver dans l'équation quand on évalue le réel bénéfice.

## RÉFÉRENCES

1. Locke F *et al.* Primary Analysis of ZUMA-7: a phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. ASH Annual Meeting 2021, Atlanta.
2. Kamdar *et al.* Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel), a CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, versus standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): results from the randomized phase 3 Transform study. ASH Annual Meeting 2021, Atlanta.
3. Tisagenlecleucel versus standard of care as second-line therapy of primary refractory or relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: analysis of the phase III Belinda study. ASH Annual Meeting 2021, Atlanta.

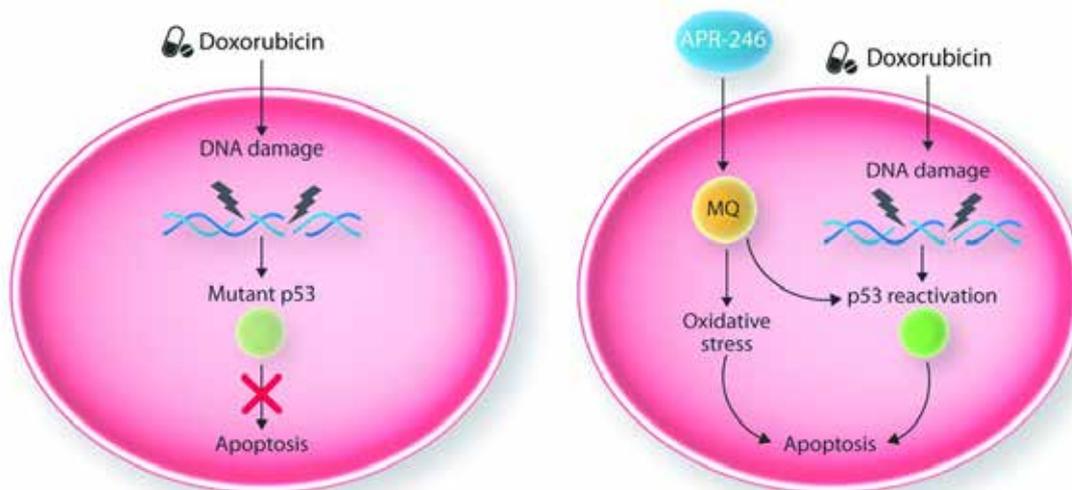
La présence d'une mutation de TP53 assombrit le pronostic de plusieurs tumeurs malignes. Dans le contexte des leucémies myéloïdes aiguës et des syndromes myélodysplasiques, on retrouve ce type de mutations dans environ 20% des cas. La présence de mutations de TP53 est associée à une survie à long terme largement inférieure à 6 mois après thérapie standard. Chez les répondeurs, seule une consolidation par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet une survie prolongée dans près de 20% des cas. TP53 est le gardien du génome, envoyant la cellule en apoptose dès qu'il détecte des dommages au niveau de l'ADN. C'est ainsi qu'en présence d'une ou plusieurs mutations de TP53, les dommages infligés par la chimiothérapie standard ne sont pas détectés et la cellule cancéreuse ne meurt donc pas. La présence de mutations de TP53 est donc associée à un taux élevé de patients réfractaires à la chimiothérapie standard et de nouvelles thérapies sont urgemment en demande dans ce sous-groupe de malades.

L'APR-246 ou éprénatopopt est la première molécule du genre. Elle se fixe au TP53 mutant, le stabilise et restaure son activité (Figure 5.1). La cellule cancéreuse peut donc à nouveau entrer en apoptose. Cette molécule a été testée en monothérapie avec certains résultats encourageants, mais c'est en combinaison qu'on attendait l'essentiel d'activité. Nous avons ainsi 3 études rapportées lors du congrès de décembre dernier à Atlanta. Une première étude apporte les résultats à long-terme de 100 patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë, et traités par l'association de APR-246 et azacitidine. Le taux de réponse globale était de 70% avec

une survie médiane de 12 mois. Parmi les patients en réponse et bénéficiant d'une consolidation par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le gain en survie était significatif avec une médiane non atteinte après un suivi médian de 28 mois. Comme l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste à ce jour la meilleure stratégie thérapeutique pour les leucémies myéloïdes aiguës et syndromes myélodysplasiques avec mutations TP53, cette même association d'APR-246 et azacitidine a été essayée en maintenance après greffe chez 33 patients. D'une part, cette association était correctement tolérée et d'autre part, une survie sans rechute à un an de 58% a été mise en évidence, ce qui est assez exceptionnel pour ce type de maladie. Enfin, l'APR-246 a été associé à l'azacitidine et au venetoclax dans une étude de phase I. Au total, 47 patients ont été inclus et aucune toxicité limitante n'a été détectée. En terme d'efficacité, un taux de rémission complète y compris avec récupération hématologique incomplète a été observé dans 53% ce qui est très élevé compte tenu de la population à très haut risque incluse dans cette étude.

Les leucémies myéloïdes aiguës et syndromes myélodysplasiques avec mutation TP53 restent une population difficile à traiter avec des taux de réponse faibles et de courte durée. L'avènement de l'APR-246 va probablement nous permettre d'avoir plus de répondeurs parmi ces patients. Une consolidation par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sera probablement toujours nécessaire car la durée de réponse à cette nouvelle thérapeutique reste à démontrer.

Figure 5.1 : mécanisme d'action de APR-246



## RÉFÉRENCES

1. Sallman *et al.* Long term follow-up and combined phase 2 results of eprenetapopt (APR-246) and azacitidine (AZA) in patients with TP53 mutant myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia (AML). ASH Annual Meeting 2021, Atlanta.
2. Mishra *et al.* Phase II trial of eprenetapopt (APR-246) in combination with azacitidine (AZA) as maintenance therapy for TP53 mutated AML or MDS following allogeneic stem cell transplantation (SCT). ASH Annual Meeting 2021, Atlanta.
3. Garcia-Manero *et al.* Phase I and expansion study of eprenetapopt (APR-246) in combination with venetoclax (VEN) and azacitidine (AZA) in TP53-mutant acute myeloid leukemia (AML). ASH Annual Meeting 2021, Atlanta.

## PF4, Facteur XI, Antithrombine : « Stars » 2021 de la coagulation sanguine

Cédric Hermans

### PF4 : IMPLICATION DANS LES THROMBOSES ASSOCIÉES AUX VACCINS COVID-19 À VECTEUR ADÉNOVIRAL

Si les bénéfices des vaccins contre le SARS-Cov-2 ne sont plus à démontrer, le début de leur utilisation a été terni par la survenue d'accidents thrombotiques rares mais exceptionnellement sévères chez des personnes récemment vaccinées. Endéans quelques semaines, plusieurs groupes en Norvège, Allemagne et Royaume Uni, ont rapporté des cas de thromboses veineuses cérébrales et/ou viscérales associées à une thrombopénie et à la présence d'anticorps anti-PF4. Ce nouveau syndrome appelé VITT (*Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia*) a été initialement observé après administration du vaccin d'Astra Zeneca mais aussi chez des personnes ayant reçu le vaccin de Johnson & Johnson, deux vaccins utilisant un vecteur adénoviral.

On comprend aujourd'hui que le VITT est une affection auto-immune caractérisée par le développement d'anticorps activant les plaquettes sanguines, avec pour conséquence la survenue de thromboses artérielles et veineuses. Une coagulopathie de consommation caractérise le VITT associant thrombopénie, réduction du fibrinogène et majoration des D-Dimères. Très rapidement, il a été mis en évidence que les patients avec VITT développent des anticorps anti-PF4 à un titre élevé.

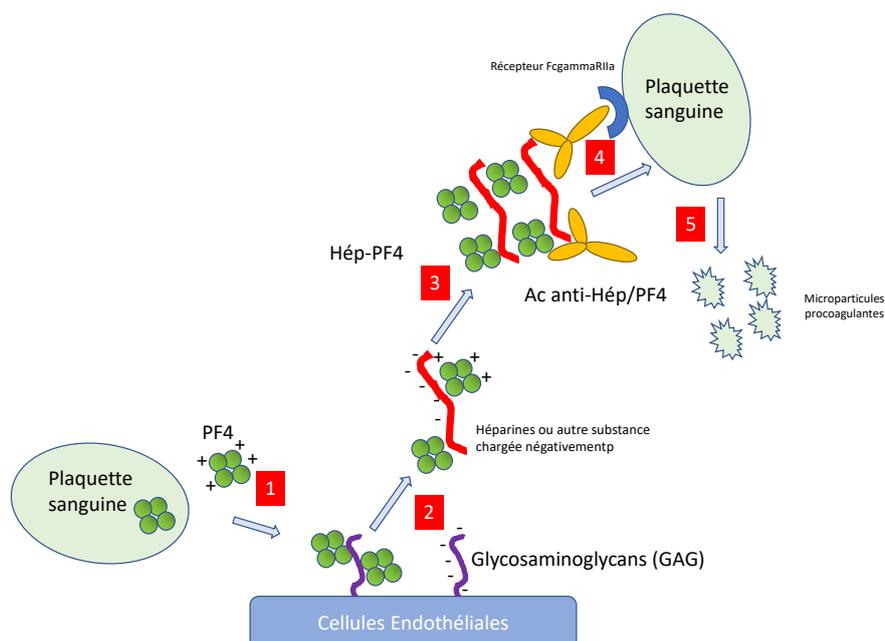
Les anticorps anti-PF4 sont classiquement recherchés lors d'une suspicion de thrombopénie chez les patients traités par héparine pour exclure un HIT (*héparine induced thrombocytopenia*), une complication observée surtout après administration d'héparine non fractionnée et expliquée par le développement d'anticorps contre un néo-antigène formé par l'association de molécules d'héparine (chargées électriquement négativement) et le PF4 (chargé positivement).

Le PF4 est physiologiquement présent dans les granules alpha des plaquettes sanguines. Lors de l'activation des plaquettes sanguines, le PF4 est libéré et neutralise les glycosaminoglycans chargés négativement physiologiquement présents à la surface des cellules endothéliales qu'ils dotent de propriétés anticoagulantes. Même si les mécanismes ne sont pas élucidés, il est fort probable qu'un composé du vecteur adénoviral se fixe au PF4 et suscite, comme pour l'héparine, la formation d'un nouvel antigène et la production d'anticorps anti-PF4 (Figure 6.1).

Chez les patients qui développent un VITT, comme ceux bien plus fréquents qui ont un HIT, les anticorps anti-PF4 se fixent aux plaquettes (via le récepteur FcγRIIA) qu'ils activent, ce qui contribue à la formation de thrombi. Ce mécanisme rend compte de l'approche thérapeutique qui, outre le recours à l'anticoagulation (idéalement sans héparine) fait appel à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses, éventuellement d'échanges plasmatiques, d'immunosuppresseurs, autant de stratégies pour maîtriser la réaction immunitaire.

Le VITT apporte une nouvelle illustration de l'implication du PF4 dans certains processus thrombotiques. Pour rappel, au-delà du HIT, l'implication d'anticorps anti-PF4 en dehors de l'exposition à l'héparine a été antérieurement décrite parmi des patients avec complications thrombotiques et thrombocytopenie, dans le décours d'intervention chirurgicale (arthroplastie du genou) ou pris en charge pour des problèmes infectieux. D'autres molécules que l'héparine peuvent se fixer au PF4 et générer la formation d'anticorps anti-PF4. Il s'agit de médicaments (pentosan polysulfate, chondroïtine hypersulfatée) ou des molécules polyanioniques naturelles (lipopolysaccharide bactérien, ADN/ARN). Ces données suggèrent l'importance de considérer la recherche d'anticorps anti-PF4 chez tout patient avec thrombose et thrombocytopenie.

Figure 6.1.



Les plaquettes sanguines activées libèrent le PF4 chargé positivement (1). Ce dernier se lie aux glycosaminoglycans (GAG) chargés négativement (2) qui tapissent les cellules endothéliales et leur procurent des propriétés anticoagulantes. En cas de traitement par héparines ou autres substances chargées négativement, celles-ci se fixent au PF4 (3), ce qui forme un nouvel antigène (4). Les anticorps produits activent les plaquettes (5) et les cellules endothéliales.

## FXI : NOUVELLE CIBLE DES ANTICOAGULANTS

Le facteur XI (FXI) de la coagulation fait partie des facteurs dits « de la phase de contact » avec un rôle dans le processus d'hémostase longtemps sous-estimé. Des études épidémiologiques et de récents travaux avec un modèle murin ont cependant pointé ce facteur comme pouvant être le graal du traitement anticoagulant, et dont l'inhibition permettrait de prévenir les thromboses sans augmenter le risque hémorragique.

Parmi les différentes méthodes étudiées pour diminuer l'effet du FXI, un anticorps monoclonal – l'abélacimab – a récemment fait l'objet d'une étude de phase 2. Dans cet essai de détermination de dose, l'abélacimab a été comparé à l'énoxaparine dans une population de patients à faible risque chez qui une prothèse totale de genou était programmée. Il convient de souligner que, dans ce contexte, l'incidence de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolies pulmonaires symptomatiques est faible et ce sont les TVP asymptomatiques mises en évidence par phlébographie du membre concerné qui ont fait l'objet du critère de jugement principal.

Les 412 patients inclus ont été randomisés entre le traitement classique par énoxaparine 1 x/jour et l'une des 3 doses d'abélacimab administrée en dose intraveineuse (IV) unique en postopératoire. Alors que la faible dose (30 mg) d'abélacimab s'est montrée non inférieure à l'énoxaparine, avec 13 % de thromboses, les deux autres doses (75 et

150 mg) ont été associées à la survenue d'une thrombose chez respectivement 5 et 4 % des patients seulement, par rapport à 22 % dans le groupe énoxaparine ( $p < 0,001$ ). L'incidence des événements hémorragiques était similaire dans les groupes : 2 %, 2 % et 0 % dans les groupes traités par 30, 75 et 150 mg d'abélacimab, alors qu'il n'y a eu aucun événement dans le groupe énoxaparine.

Cette étude vient conforter les résultats obtenus dans le même contexte clinique avec un oligonucléotide antisens diminuant la production de FXI, mais qui devait être injecté en sous-cutané 9 fois (dont 8 dans les 36 jours précédents la chirurgie). Cela reste bien sûr une étude de phase 2, avec de petits collectifs, sans critères de jugement d'efficacité clinique, le tout dans un marché où les anticoagulants actuellement disponibles sont déjà très efficaces et sûrs. Les études de phase 3 en cours apporteront le fin mot de cette histoire qui démarre tout de même avec des premiers résultats encourageants.

## DÉFICIT EN ANTITHROMBINE INDUIT PAR ARN INTERFÉRENT ET PRÉVENTION DES HÉMORRAGIES DES PATIENTS HÉMOPHILES

Le traitement classique de l'hémophilie, du moins sans sa forme sévère, caractérisée par un déficit complet en facteur VIII (FVIII) (hémophilie A) ou IX (FIX) (hémophilie B) de la coagulation, repose sur l'administration intraveineuse

régulière du facteur qui fait défaut. Le but de ce traitement est de maintenir en permanence une petite quantité de FVIII ou FIX dans le sang et de prévenir les hémorragies. Ce traitement est contraignant (injections intraveineuses régulières) et n'est pas dénué d'effets secondaires sous forme de développement d'allo-anticorps neutralisant le FVIII ou rarement FIX administré. De multiples stratégies de traitement alternatif sont en cours d'étude ou de validation. Une de ces approches, originale, est de réduire l'inhibition naturelle de la coagulation et de promouvoir ainsi la formation de thrombine et la capacité de coagulation. En d'autres termes, il s'agit d'induire chez les patients hémophiles un état thrombophilique afin de rebalancer la coagulation. Une des cibles de cette approche est l'antithrombine, l'inhibiteur le plus important de la coagulation.

L'approche proposée pour réduire la concentration de l'antithrombine est d'administrer par voie sous-cutanée un ARN interférent (fitusiran) qui réduit la synthèse et donc la concentration circulante d'antithrombine (Figure 6.2). L'intention est de rééquilibrer l'hémostase chez les patients hémophiles, A ou B, avec ou sans inhibiteur.

Deux études de phase III rendues publiques en décembre 2021 ont comparé un traitement prophylactique mensuel par fitusiran (80 mg) à l'utilisation à la demande de concentrés de facteur de coagulation, pour l'étude ATLAS-A/B, et à l'utilisation à la demande d'agents de bypass du FVIII ou FIX (complexe prothrombinique activé ou rFVIIa), dans le cadre de l'étude ATLAS-INH. Dans ces deux études cliniques, le traitement prophylactique par fitusiran a permis d'obtenir une réduction des taux de saignements annualisés de plus de 89 % comparativement aux groupes témoins, soit une amélioration statistiquement et cliniquement significative des saignements comparativement aux traitements à la demande, ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie, chez les patients sans et avec inhibiteur.

Il s'agit de résultats prometteurs même si on peut questionner le protocole de l'étude qui a comparé un traitement à la demande au fitusiran et non pas un traitement régulier préventif. Une autre préoccupation est la survenue d'accidents thrombotiques, très rares dans ces deux études, mais antérieurement rapportés avec le fitusiran.

Figure 6.2.

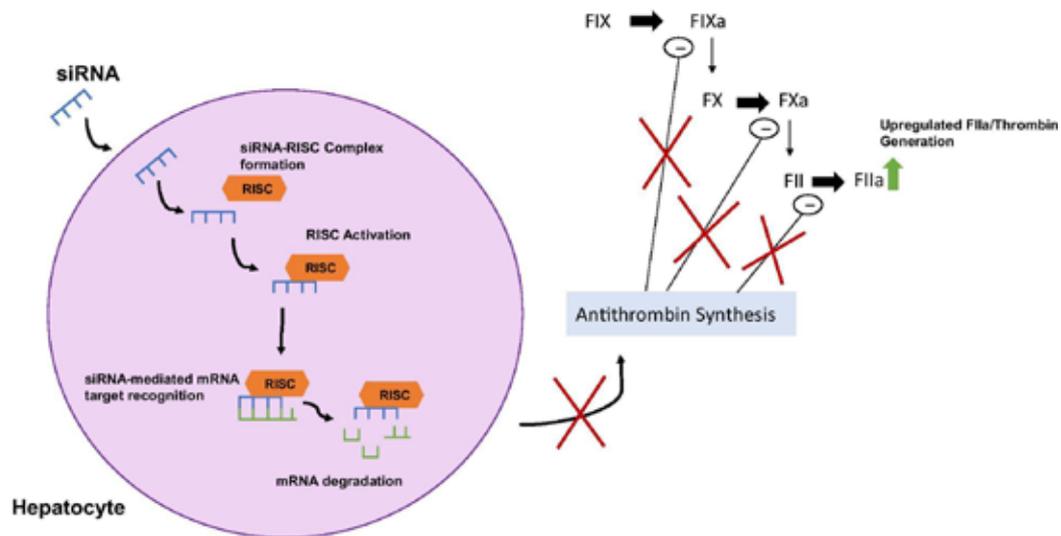


Diagramme illustrant le mécanisme d'action du Fitusiran/ALN-AT3. Le conjugué GalNAc-siRNA pénètre dans les hépatocytes et se lie à une ribonucléoprotéine pour former le complexe de silençage induit par l'ARN (RISC). Une fois formé, il cible et dégrade l'ARNm SERPINC1 qui code pour l'antithrombine, réduisant ainsi le gène au silence. L'inhibition de la production d'antithrombine qui en résulte empêche ses effets régulateurs sur le FIXa, le FXa et la thrombine (FIIa). L'augmentation subséquente de la production de FIIa atténuera le phénotype hémorragique de l'hémophilie A et de l'hémophilie B. SiRNA petit acide ribonucléique interférent ; RISC complexe de silençage induit par l'ARN ; ARNm acide ribonucléique messenger ; FIX facteur IX ; FX facteur X ; FII facteur II/thrombine ; FIXa facteur activé ; FXa facteur activé X ; FIIa facteur activé.

## RÉFÉRENCES

1. Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol.* 2022 Jan;9(1):e73-e80. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00306-9. Epub 2021 Nov 11.
2. Warkentin TE, Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: Knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2021 Aug;204:40-51. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.018. Epub 2021 Jun 9.
3. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J *et al.* Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021 Aug 12;385(7):609-617. doi: 10.1056/NEJMoa2105872. Epub 2021 Jul 19.
4. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, *et al.* Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost.* 2021 Jun;19(6):1436-1446. doi: 10.1111/jth.15270. Epub 2021 May 18.

## INVITATION

March 26<sup>th</sup> 2022

# Hematology Summit

Second Edition

LOCATION: Crowne Plaza Airport\*

\*If allowed according to national measures

ACCREDITATION  
WILL BE  
REQUESTED



Please register before Friday 18/03/2022  
on [hematologysummit.be](https://hematologysummit.be) or by using the QR code  
Preregistration is mandatory to access this event

### CAR-T cell therapy: state of the art

Prof. Dr. Tessa Kerre, Ghent University Hospital & Ghent University, Belgium

### Complications in ITP and TTP- utility of large registries

Prof. Dr. Henrik Frederiksen, Odense University Hospital & University of Southern Denmark, Denmark

### Sickle cell disease: from practical perspective

Dr. Philip Maes, Antwerp University Hospital, Belgium

### T-cell lymphoma

Dr. Sylvia Snauwaert, AZ Sint-Jan Brugge, Belgium

### Thrombocytopenia: a practical approach

Dr. Ulf-Henrik Mellqvist, South Elvsborg Hospital, Sweden

### Therapeutic antibodies in hemostasis: exploring their roles

Prof. Dr. Catherine Lambert, Saint-Luc University Hospital & Catholic University of Louvain, Belgium

With the kind support of **sanofi**

Endorsed by



Logistic and coordination



VIVACTIS MEDISQUARE S.A. / N.V.  
Avenue G. Demey 57 G. Demeylaan  
Auderghem 1160 Oudergem

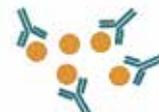
Phone: +32 (0)2 352 07 80  
Email: [congress@medisquare.be](mailto:congress@medisquare.be)

EVOLUTION(S) DANS LA PRISE EN CHARGE DU PURPURA THROMBOCYTOPENIQUE IMMUN (PTI)

**PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS**

*Auto-anticorps dirigés contre les plaquettes*  
*Destruction dans la rate ++/foie*

- Corticothérapie prolongée
- Splénectomie fréquente et précoce
- Immunosuppresseurs
- Rituximab



↓

*Production insuffisante de plaquettes (1996)*

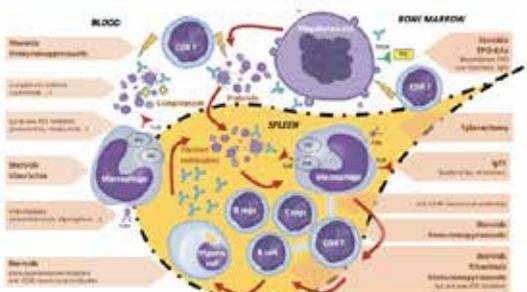
- Analogues récepteurs de la thrombopoïétine



↓

*PTI = syndrome qui implique de nombreux systèmes :  
 rate - sang - moelle osseuse - foie*

- Thérapies ciblées
  - Inhibiteur de la tyrosine kinase splénique
  - Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton
  - La voie de signalisation FcγR
  - La voie classique du complément
  - La désyalisation des plaquettes
  - CD40, CD38, protéasomes, stradamères
  - Apoptose des mégacaryocytes



Janssens et al. Acta Clinica Belgica. 2021

**APPROCHE THERAPEUTIQUE**

2000 : normaliser les plaquettes (>100-150 x10<sup>9</sup>/L)

MAIS

- Approche « agressive »
- Toxicité ++
- Réponses variables
- Validation scientifique faible
- Thérapies « one size fits all » et non spécifiques
- Splénectomie fréquente et précoce



↓

2020 : maintenir les plaquettes au-delà d'un seuil protégeant contre les saignements (>20-30 x10<sup>9</sup>/L).

APPROCHE PLUS « RELAX »`

- Individualisée et centrée sur le patient
- Toxicité minimale visée
- Optimiser la qualité de vie des patients
- Patient impliqué dans les choix thérapeutiques

ET

- Thérapies ciblées et spécifiques
- « Precision Medicine »
- Validation par des études de qualité
- Possible rémission médicamenteuse
- Combinaison d'agents thérapeutiques
- Corticothérapie limitée (dose et durée)
- Splénectomie retardée et exceptionnelle
- Usage limité des immunosuppresseurs





# REIMBURSEMENT CRITERIA

Ex factory Price	
Jakavi® 5 mg - 56 tablets	€ 1.686,62
Jakavi® 10 mg - 56 tablets	€ 3.373,23
Jakavi® 15 mg - 56 tablets	€ 3.373,23
Jakavi® 20 mg - 56 tablets	€ 3.373,23

## The following patients are reimbursed via eHealth:

- Intermediate-1 risk patients with symptomatic splenomegaly ( $\geq 5\text{cm}$ )
- High and Intermediate-2 risk patients with symptomatic splenomegaly ( $\geq 5\text{cm}$ )
- High and Intermediate-2 risk patients with symptomatic splenomegaly ( $< 5\text{cm}$ )
- Symptomatic High and Intermediate-2 risk patients without splenomegaly or after splenectomy

The stopping rules in patients with Intermediate-2 or High risk changed, including the possibility of continuing treatment with JAKAVI® as long as symptoms are improving  
As long as:

- spleen enlargement  $< 40\%$  of the palpable spleen length
- spleen volume increase  $< 25\%$  relative to the initial value



### JAKAVI®

is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis

#### Name:

Jakavi

5/10/15/20 mg

tablets Composition: Each

tablet contains 5/10/15/20 mg ruxolitinib

(as phosphate). Excipient with known effect:

Each tablet contains 71.45/142.90/214.35/285.80 mg

lactose monohydrate. For the full list of excipients, see section 6.1.

Pharmaceutical form: Tablet, Jakavi 5 mg tablets: Round curved white to

almost white tablets of approximately 7.5 mm in diameter with "NVR" debossed on one

side and "L5" debossed on the other side. Jakavi 10 mg tablets: Round curved white to almost

white tablets of approximately 9.3 mm in diameter with "NVR" debossed on one side and "L10" debossed on

the other side. Jakavi 15 mg tablets: Ovaloid curved white to almost white tablets of approximately 15.0 x 7.0 mm with

"NVR" debossed on one side and "L15" debossed on the other side. Jakavi 20 mg tablets: Elongated curved white to almost

white tablets of approximately 16.5 x 7.4 mm with "NVR" debossed one side and "L20" debossed on the other side. Therapeutic

indications: Myelofibrosis (MF): Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary

myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.

Polycythaemia vera (PV): Jakavi is indicated for the treatment of adult patients with polycythaemia vera who are resistant to or intolerant of hydroxycarbamide.

Posology: Jakavi treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of anti-cancer medicinal products. A complete blood cell count, including a white blood

cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi. Complete blood count, including a white blood cell count differential, should be monitored every 2-4 weeks until Jakavi

doses are stabilised, and then as clinically indicated (see section 4.4). Starting dose: The recommended starting dose of Jakavi in myelofibrosis (MF) is based on platelet counts:

Platelet count	Dose at time of platelet decline				
	25 mg twice daily	20 mg twice daily	15 mg twice daily	10 mg twice daily	5 mg twice daily
100,000 to $< 125,000/\text{mm}^3$	20 mg twice daily	15 mg twice daily	No change	No change	No change
75,000 to $< 100,000/\text{mm}^3$	10 mg twice daily	10 mg twice daily	10 mg twice daily	No change	No change
50,000 to $< 75,000/\text{mm}^3$	5 mg twice daily	5 mg twice daily	5 mg twice daily	5 mg twice daily	No change
Less than 50,000/ $\text{mm}^3$	Hold	Hold	Hold	Hold	Hold

the first four weeks of treatment and thereafter no more frequently than at 2-week intervals. Treatment should be discontinued for platelet counts less than 50,000/ $\text{mm}^3$  or absolute neutrophil counts less than 500/ $\text{mm}^3$ . In PV, treatment should also be interrupted when haemoglobin is below 8 g/dl. After recovery of blood counts above these levels, dosing may be re-started at 5 mg twice daily and gradually increased based on careful monitoring of complete

blood cell count, including a white blood cell count differential. Dose reductions should be considered if the platelet count decreases during treatment as outlined in Table 2, with the goal of avoiding dose interruptions for

thrombocytopenia. In PV, dose reductions should also be considered if haemoglobin decreases below 12 g/dl and is recommended if it decreases below 10 g/dl. Dose adjustment with concomitant strong CYP3A4 inhibitors or

fluconazole: When ruxolitinib is administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole) the unit dose of ruxolitinib should be reduced by approximately 50%, to be administered

twice daily (see section 4.5). Avoid the concomitant use of ruxolitinib with fluconazole doses greater than 200 mg daily. More frequent monitoring (e.g. twice a week) of haematology parameters and of clinical signs and symptoms

of ruxolitinib-related adverse drug reactions is recommended while on strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes. Special populations: Renal impairment: No specific dose adjustment is needed

in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) the recommended starting dose based on platelet count for MF patients should be reduced by

approximately 50% to be administered twice daily. The recommended starting dose for PV patients with severe renal impairment is 5 mg twice daily. Patients should be carefully monitored with regard to safety and efficacy during

ruxolitinib treatment. There are limited data to determine the best dosing options for patients with end-stage renal disease (ESRD) on haemodialysis. Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations based on available data in this

population suggest that the starting dose for MF patients with ESRD on haemodialysis is a single dose of 15-20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart, to be administered post-dialysis and only on the day of haemodialysis.

A single dose of 15 mg is recommended for MF patients with platelet count between 100,000/ $\text{mm}^3$  and 200,000/ $\text{mm}^3$ . A single dose of 20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart is recommended for MF patients with platelet count

of  $> 200,000/\text{mm}^3$ . Subsequent doses (single administration or two doses of 10 mg given 12 hours apart) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session. The recommended starting dose for PV

patients with ESRD on haemodialysis is a single dose of 10 mg or two doses of 5 mg given 12 hours apart, to be administered post-dialysis and only on the day of haemodialysis. These dose recommendations are based on

simulations and any dose modification in ESRD should be followed by careful monitoring of safety and efficacy in individual patients. No data is available for dosing patients who are undergoing peritoneal dialysis or continuous

venous haemofiltration (see section 5.2). Hepatic impairment: In patients with any hepatic impairment the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice

daily. Subsequent doses should be adjusted based on careful monitoring of safety and efficacy. Patients diagnosed with hepatic impairment while receiving ruxolitinib should have complete blood counts, including a white blood cell

count differential, monitored at least every one to two weeks for the first 6 weeks after initiation of therapy with ruxolitinib and as clinically indicated thereafter once their liver function and blood counts have been stabilised. Ruxolitinib dose

can be titrated to reduce the risk of cytopenia. Elderly patients ( $\geq 65$  years): No additional dose adjustments are recommended for elderly patients. Paediatric population: The safety and efficacy of Jakavi in children and adolescents

aged up to 18 years have not been established. No data are available (see section 5.3). Treatment discontinuation: Treatment may be continued as long as the benefit-risk remains positive. However the treatment should be

discontinued after 6 months if there has been no reduction in spleen size or improvement in symptoms since initiation of therapy. It is recommended that, for patients who have demonstrated some degree of clinical improvement, ruxolitinib

therapy be discontinued if they sustain an increase in their spleen length of 40% compared with baseline size (roughly equivalent to a 25% increase in spleen volume) and no longer have tangible improvement in disease-related

symptoms. Contraindications: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Pregnancy and lactation. Undesirable effects: Summary of the safety profile: Myelofibrosis: The most frequently reported

adverse drug reactions were thrombocytopenia and anaemia. Haematological adverse drug reactions (any Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] grade) included anaemia (83.8%), thrombocytopenia (80.5%) and

neutropenia (20.8%). Anaemia, thrombocytopenia and neutropenia are dose-related effects. The three most frequent non-haematological adverse drug reactions were bruising (33.3%), other bleeding (including epistaxis, post-procedural

haemorrhage and haematuria) (24.3%) and dizziness (21.9%). The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities were raised alanine aminotransferase (40.7%), raised aspartate aminotransferase (31.5%) and

hypertriglyceridaemia (25.2%). In phase 3 clinical studies in MF, neither CTCAE grade 3 or 4 hypertriglyceridaemia or raised aspartate aminotransferase, nor CTCAE grade 4 raised alanine aminotransferase or hypercholesterolaemia

were observed. Discontinuation due to adverse events, regardless of causality, was observed in 30.0% of patients. Polycythaemia vera: Haematological adverse reactions (any CTCAE grade) included anaemia (61.8%) and

thrombocytopenia (25.0%). Anaemia and thrombocytopenia CTCAE grade 3 or 4 were reported in respectively 2.9% and 2.6%. The three most frequent non-haematological adverse reactions were weight gain (20.3%), dizziness

(19.4%) and headache (17.9%). The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities (any CTCAE grade) identified as adverse reactions were raised alanine aminotransferase (45.3%), raised aspartate

aminotransferase (42.6%), and hypercholesterolaemia (34.7%). No CTCAE grade 4 raised alanine aminotransferase or hypercholesterolaemia, and one CTCAE grade 4 raised aspartate aminotransferase were observed.

Discontinuation due to adverse events, regardless of causality, was observed in 19.4% of patients. Tabulated list of adverse drug reactions from clinical studies: The safety of Jakavi in MF patients was evaluated using the long-term

follow-up data from two phase 3 studies (COMFORT-1 and COMFORT-2) including data from patients initially randomised to ruxolitinib (n=301) and patients who received ruxolitinib after crossing over from control treatments (n=156). The

median exposure upon which the ADR frequencies categories for MF patients are based was 30.5 months (range 0.3 to 68.1 months). The safety of Jakavi in PV patients was evaluated using the long-term follow-up data from two

phase 3 studies (RESPONSE, RESPONSE 2) including data from patients initially randomised to ruxolitinib (n=184) and patients who received ruxolitinib after crossing over from control treatments (n=156). The median exposure upon

which the ADR frequencies categories for PV patients are based was 41.7 months (range 0.03 to 59.7 months). Table: see full leaflet. Description of selected adverse drug reactions: Anaemia, Thrombocytopenia, Neutropenia, Bleeding,

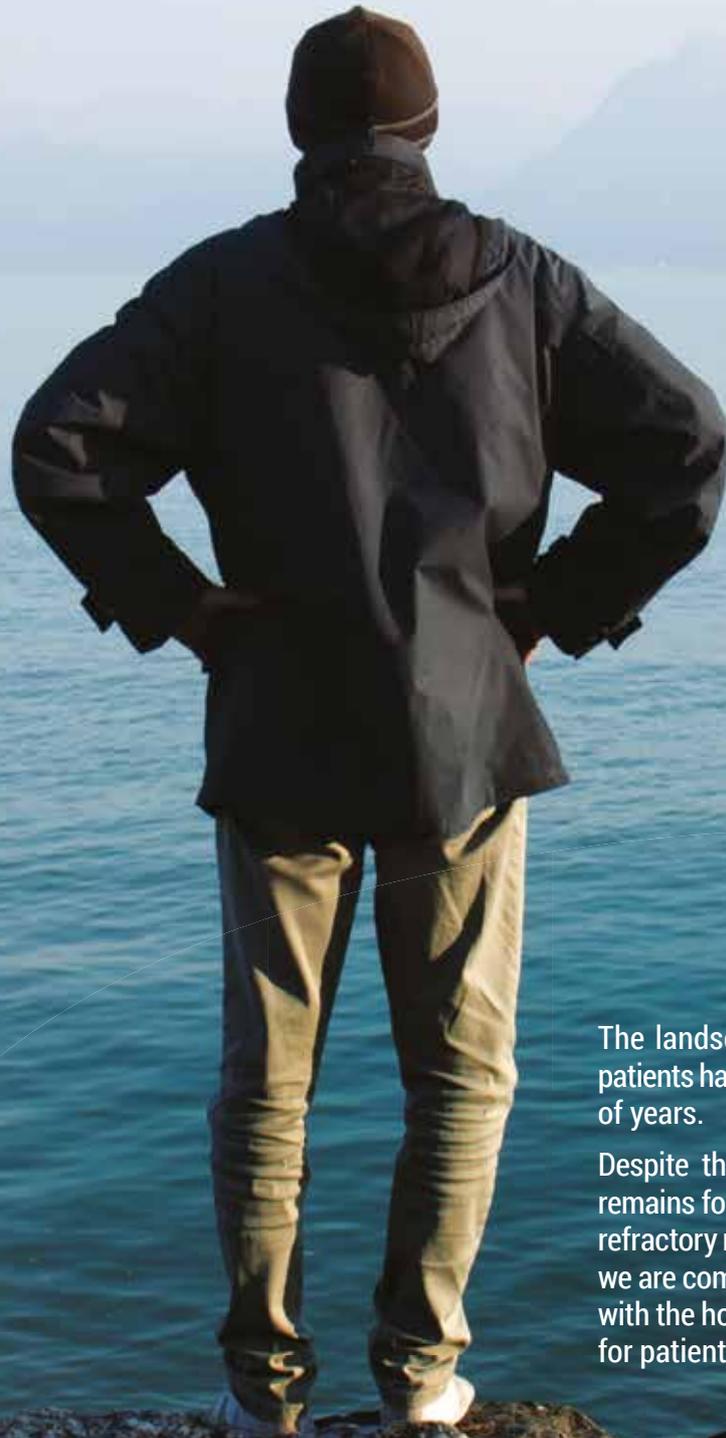
Infections, Increased systolic blood pressure: see full leaflet. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring

of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. Marketing authorisation holder and number(s): Novartis

European Pharm Ltd., Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Ireland; EU/11/2773/004-012, 014-016. Date of revision of the text: 31.08.2021. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the

European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

# EXPANDING HORIZONS IN MULTIPLE MYELOMA



The landscape of treatments for your patients has shifted over the past number of years.

Despite this, a significant unmet need remains for your patients with relapsed/refractory multiple myeloma. At Janssen we are committed to continued research with the hope to expand the possibilities for patients.

© Janssen-Cilag B.V. – CP-208698 – 02-feb-2021  
© Janssen-Cilag NV – CP-208698 – 02-feb-2021 – vuer Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerese

Janssen-Cilag B.V.  
Janssen-Cilag NV

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

# INNOVATIONS 2021 EN MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES

La médecine interne dit « générale » est une discipline prenant en charge des patients aux pathologies multiples et/ou complexes. A ce titre, l'expertise clinique de l'interniste en fait un acteur incontournable de la prise en charge des patients hospitalisés, notamment en hiérarchisant leurs différentes problématiques, de même qu'un interlocuteur privilégié pour le médecin généraliste. La médecine interne collabore également avec les autres disciplines lorsque des soins plus spécifiques sont requis.

L'interniste prend en charge de manière autonome de nombreuses pathologies inflammatoires, auto-immunes, vasculaires. Il est aussi un acteur central dans la prise en charge de la maladie thromboembolique, des polyadénopathies, de la fièvre d'origine inexpliquée, de l'amaigrissement involontaire, du syndrome inflammatoire inexpliqué, d'une affection néoplasique d'origine indéterminée ou dans la gestion des patients atteints d'une sarcoïdose ou d'une vasculite. Son expertise porte à la fois sur le diagnostic (avec orientation secondaire vers les disciplines concernées ; par exemple : cancer, maladie inflammatoire du tube digestif, hémopathie maligne) mais également le traitement spécialisé de nombreuses affections. Un autre aspect de la spécialité est le diagnostic et le traitement des maladies infectieuses : tuberculose, HIV, fièvres tropicales, en plus de la COVID-19.

Nous souhaitons faire découvrir ces facettes multiples de notre spécialité au travers de quelques innovations thérapeutiques récentes.

*Halil Yildiz<sup>\*1</sup>, Lucie Pothen<sup>\*1</sup>, Chantal Lefebvre<sup>1</sup>, Julien De Greef<sup>1</sup>, Leila Belkhir<sup>1</sup>, Anne Vincent<sup>1</sup>, Fabien Roodhans<sup>1</sup>, Jean-Luc Balligand<sup>1</sup>, Jean Cyr Yombi<sup>1</sup>, Philippe Hainaut<sup>1</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Maladies systémiques, artérite cellules géantes, Behcet, maladie de Still de l'adulte, porphyrie aiguë intermittente, tocilizumab, canakinumab, apremilast, givosiran

## 2021 innovations in internal medicine and infectiology

The so-called "general" internal medicine is a specialty that takes care of patients with multiple diseases or complex pathologies. The internist is therefore an unavoidable actor in management of hospitalized patients, while being a privileged contact for general practitioners. In general, internists are in charge of treating various pathologies, including inflammatory diseases, auto-immunes diseases, or vascular diseases. They are also major actors in polyadenopathy diagnosis, treatment of thromboembolic diseases, diagnosis of neoplasias of undetermined origin, diagnosis and treatment of sarcoidosis or vasculitis, as well as diagnosis of fever and inflammatory syndromes of unknown origin. Their expertise is primarily based on diagnosis (with eventually referring the patients to other specialties, such as oncologist, inflammatory bowel disease specialist, or hematologist) and treatment of various affections. Another aspect of this specialty consists of diagnosis and management of infectious diseases, including acquired immuno-deficiency syndrome, tuberculosis, tropical fever, as well as COVID-19.

We wish to share this multifaceted aspect of our specialty means of presenting several 2021 therapeutic innovations.

### KEY WORDS

Systemic diseases, giant cell arteritis, Behcet disease, adult-onset still disease, acute porphyria, tocilizumab, canakinumab, apremilast, givosiran

## SOMMAIRE

**Nouveautés thérapeutiques dans les maladies systémiques : trois médicaments nouvellement disponibles en Belgique en 2021 pour le traitement de l'artérite à cellules géantes, la maladie de Still de l'adulte et la maladie de Behçet**

**Une innovation thérapeutique pour un groupe de maladies génétiques rares : le Givlaari® (givosiran) pour le traitement des porphyries hépatiques aiguës**

## AFFILIATIONS

1. Service de médecine interne et maladies infectieuses,  
Cliniques Universitaires Saint Luc-UCL, Bruxelles

\*ont contribué de manière égale comme premiers auteurs

## CORRESPONDANCE

Dr. Halil Yildiz  
Cliniques Universitaires Saint Luc-UCL  
Service de médecine interne et maladies infectieuses  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
halil.yildiz@uclouvain.be

## Nouveautés thérapeutiques dans les maladies systémiques : trois médicaments nouvellement disponibles en Belgique en 2021 pour le traitement de l'artérite à cellules géantes, la maladie de Still de l'adulte et la maladie de Behçet

### LE TOCILIZUMAB DANS L'ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES

L'artérite à cellules géantes (ACG), anciennement appelée artérite de Horton, est une vasculite qui touche les vaisseaux de moyen et grand calibre (1). Sur le plan physiopathologique, l'activation et le recrutement de cellules immunitaires (cellules dendritiques, lymphocytes T [CD4, CD8]) ainsi que le remodelage vasculaire y jouent un rôle important. Les cellules dendritiques, au sein de la paroi vasculaire, sont les premières à être activées et induisent l'activation de lymphocytes T CD4+, par l'intermédiaire de cytokines (IL-12, IL-18, IL-6, IL-1, IL-23, IFN-gamma) et chémokines (2). L'IFN-gamma est responsable des symptômes ischémiques (3) alors que l'IL-6 semble être essentiellement à l'origine des symptômes systémiques.

Les manifestations cliniques sont bien connues (1): symptômes systémiques (fatigue, fièvre, perte de poids), céphalées temporales, claudication de la mâchoire, pseudopolyarthrite rhizomélique et manifestations ophtalmologiques. En cas d'atteinte ophtalmologique, la perte de vision est brutale, sévère et le plus souvent irréversible (1).

Le diagnostic de l'ACG se base sur une combinaison de preuves recueillies par l'anamnèse, l'examen clinique, la présence d'un syndrome inflammatoire à la biologie et sur une confirmation par un examen radiologique (échographie Doppler des artères temporales, <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT, ou angio-IRM des vaisseaux du cou) et/ou une biopsie de l'artère temporale (4).

D'après les recommandations de l'EULAR (2018), l'usage de corticoïdes à haute doses (bolus en iv. 500 mg à 1g 1x/j pendant 3 à 5 jours) est le premier choix en cas d'atteinte ophtalmique (4). En l'absence d'atteinte ophtalmique,

la dose préconisée est de 40 à 60 mg de prednisolone/j avec un schéma dégressif par la suite. Toutefois, dans notre pratique clinique, en l'absence d'atteinte ophtalmologique, nous utilisons des doses plus faibles de prednisolone de 15 à 20mg/j avec succès. Le méthotrexate est réservé aux patients présentant trop d'effets secondaires des corticoïdes ou une rechute lors de la diminution ou l'arrêt du traitement par corticoïdes. Depuis mai 2021, le tocilizumab (TCZ) est disponible en Belgique et réservé aux patients ayant fait une rechute sous méthotrexate, ou ayant une intolérance ou une contre-indication à celui-ci. Le tocilizumab, ou Ro-Actemra®, est un anti-interleukine-6 qui s'administre par voie sous-cutanée de façon hebdomadaire. L'étude de JH. Stone *et al.* (5) concernant 251 patients a confirmé l'efficacité du TCZ dans le traitement de l'ACG. Les résultats du suivi à plus long terme de cette cohorte montrent que les rechutes sont possibles à l'arrêt du TCZ (+/- 50%) mais que le taux de rechute à 2-3 ans est nettement inférieur dans le groupe ayant reçu du TCZ en comparaison du groupe prednisolone seul (6). Il est important de souligner que le tocilizumab inhibe la synthèse hépatique de la CRP, ce qui rend plus complexe l'interprétation de l'évolution biologique de ces patients. Récemment, l'équipe de Uwizoni *et al.* (7) a montré que l'haptoglobine, un marqueur biologique simple, peu coûteux et aisément accessible, est plus élevée chez les patients en récurrence sous TCZ par rapport à ceux sous corticoïdes seuls. Ces données doivent encore être validées par d'autres études et avec un nombre suffisant de patients. Le <sup>18</sup>F-FDG PET/CT peut être un outil de suivi intéressant mais nécessite encore une validation par des études prospectives randomisées contrôlées. À l'heure actuelle nous le réservons aux suspicions de rechute ou d'échappement au traitement. La surveillance sera donc essentiellement clinique.

### RÉFÉRENCES

1. Borchers TA, Gerhwin EM. Giant cell arteritis : a review of classification , pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev.* 2012;11 :544-54.
2. Terrier B, Geri G, Chaara, *et al.* Interleukin-21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism.* 2012 ;64 :2001-11.
3. Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, *et al.* Blocking interferon gamma reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1177-86.
4. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, *et al.* EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:636-43.
5. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, *et al.* Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):317-328.
6. Stone JH, Han J, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC *et al.* Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of giant Cell Arteritis Actemra (GIACTA) trial. *Lancet Rheumatol.* 2021;E328-E336.
7. Unizoni S, Morris R, Kreuzer J, *et al.* OP0338 Mass spectrometry identifies novel biomarkers in giant cell arteritis, useful in patients on interleukin-6 receptor blockade. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:207-208.

## LE CANAKINUMAB DANS LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

La maladie de Still de l'adulte est une pathologie inflammatoire rare qui se caractérise cliniquement par de la fièvre (93-100%), un rash cutané (58-87%) et des arthralgies (86-100%). D'autres manifestations cliniques sont également décrites comme des maux de gorge (27-74%), des adénopathies (28-74%), une hépatosplénomégalie, une péricardite (6-38%) ou une pleurésie (8-53%) (1). La biologie montre classiquement un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose neutrophile et une hyperferritinémie. Une de ses complications graves est le syndrome d'activation macrophagique (15%) (1). Les études récentes montrent qu'il prédomine deux phénotypes: un phénotype systémique (fièvre, rash, etc..) et un phénotype articulaire (2). Le traitement de première ligne consiste en l'utilisation d'AINS et de glucocorticoïdes (1-3). Le methotrexate est préconisé comme traitement de seconde ligne (3). Malgré cela, 40 et 30 % des patients s'avèrent réfractaires aux corticoïdes et au methotrexate. Des agents biologiques peuvent alors être utilisés. Le

tocilizumab (anti-IL6) et les anti-TNF $\alpha$  semblent surtout efficaces dans le phénotype articulaire (1, 2, 4). L'IL-1 est également augmentée dans la maladie de Still de l'adulte et joue un rôle important dans la physiopathologie (5) en particulier dans les formes systémiques. L'anakinra (Kineret<sup>®</sup>), un inhibiteur du récepteur de IL-1, peut être utilisé en Belgique et donne d'excellents résultats (1, 3, 5). Son principal inconvénient est la nécessité d'une injection sous-cutanée quotidienne, ce qui peut nuire à la compliance des patients, souvent jeunes. Depuis le 1er décembre 2021, le canakinumab (Ilaris<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1 beta, est disponible en Belgique. Son utilisation est limitée aux patients qui ont des effets secondaires et/ou une réponse insuffisante sous anakinra. Contrairement à l'anakinra, le canakinumab s'administre en SC mensuellement grâce à sa longue demi-vie de 26 jours et est relativement bien toléré. Malgré cet avantage, il est important de souligner qu'il y a un manque crucial d'études prospectives randomisées contrôlées (3). Enfin, un dernier point, non négligeable, est son prix (10 828 € /injection).

## RÉFÉRENCES

1. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018 Sep;93:24-36.
2. Vercruyse, F., Barnette, T., Lazaro, E. *et al.* Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther.* 2019 ; 21, 53.
3. Cota-Arce JM, Cota J, De León-Nava MA, Hernández-Cáceres A, Moncayo-Salazar LI, Valle-Alvarado F, *et al.* Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset Still's disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Dec;51(6):1282-1290.
4. Fautrel, B, Sibilia, J, Mariette, X, Combe, B, and Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann. Rheum Dis.* 2005; 64, 262–266.
5. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, *et al.* Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 13;8:369.

## L'APREMILAST DANS LA MALADIE DE BEHCET

La maladie de Behcet est une vasculite qui se caractérise par des aphtes récidivants au niveau de la bouche et de la sphère génitale, une atteinte inflammatoire au niveau des yeux, des lésions cutanées de type pseudofolliculite et une atteinte articulaire (1). D'autres systèmes peuvent être affectés comme le système nerveux central, le tube digestif et les vaisseaux (artères de petit, moyen, ou gros calibre et atteinte veineuse). L'aphtose buccale est un des principaux symptômes qui conduit au diagnostic et peut être très handicapant pour le patient, l'empêchant de s'alimenter et de parler correctement lors des poussées inflammatoires. Le traitement de première intention des aphtes oraux est un stéroïde par voie topique. Si les poussées deviennent trop fréquentes, un traitement par colchicine peut être administré(2). En 2019, une

étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* a montré l'efficacité de l'apremilast (Otezla<sup>®</sup>), un inhibiteur de phosphodiesterase 4, dans le traitement des aphtes buccaux avec une réduction significative du nombre d'ulcères buccaux comparé au placebo (3). L'apremilast agit en empêchant la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique, diminuant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires et augmentant la production de médiateurs anti-inflammatoires. L'Otezla<sup>®</sup> s'administre par voie orale à la dose de 30mg/12h. Les effets secondaires principaux sont des diarrhées, des nausées et des céphalées. Un programme d'usage compassionnel devrait être disponible début 2022. Il sera réservé aux patients avec résistance ou intolérance à la colchicine et sera à disposition des médecins spécialistes en médecine interne.

## RÉFÉRENCES

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:119-119.
2. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808-818.
3. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1918-1928.

## Une innovation thérapeutique pour un groupe de maladies génétiques rares : le Givlaari® (givosiran) pour le traitement des porphyries hépatiques aiguës

Les porphyries hépatiques aiguës sont un groupe de maladies génétiques rares dans laquelle le foie ne peut pas produire correctement une substance appelée « hème ». En conséquence, les précurseurs utilisés pour fabriquer l'hème (notamment l'acide aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG)) s'accumulent dans le corps et provoquent des crises de douleurs abdominales sévères, des vomissements et des troubles du système nerveux (pouvant aller jusqu'au syndrome de Guillain-Barré). Il existe 4 sous-groupes de porphyries hépatiques aiguës : porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire et le déficit héréditaire en acide delta aminolévulinique-déhydrase (1). La porphyrie aiguë intermittente est la plus fréquente. Le traitement des crises consiste en l'administration d'antalgiques (dérivés morphiniques), une hydratation suffisante avec perfusion de glucose 5 % et l'administration d'hème (Normosang) 3mg/kg/j pendant 3 à 4 jours par voie intraveineuse (2). Dans certains cas sévères (crises très fréquentes et invalidantes), la mise en place d'un port-à-cath est nécessaire pour l'administration régulière « prophylactique » d'hème, de manière mensuelle voire hebdomadaire. La prévention est très importante et consiste essentiellement en l'éviction des facteurs déclencheurs (alcool, tabac, drogues douces, régimes...) et des médicaments porphyrinogènes (un listing complet et fréquemment mis à jour des médicaments autorisés est disponible sur le lien : <https://www.porphyrrie.net/medicaments>). En 2020, l'étude ENVISION utilisant une

nouveauté technologique thérapeutique, un siRNA, a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* (3). Le givosiran (Givlaari®) est un petit ARN interférant (siRNA) qui cible et régule de façon négative l'ALA synthétase hépatique-1 (4,5), réduisant ainsi la production d'ALA et de PBG. L'utilisation de givosiran était associée à une réduction significative de la fréquence des crises de porphyrie et des consultations aux urgences, ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie. Le givosiran est disponible en Belgique depuis juillet 2021 et est administré à une dose de 2,5 mg/kg par voie sous-cutanée 1 fois par mois. Il est réservé aux patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans) avec une porphyrie hépatique aiguë (soit les 4 sous-groupes) présentant des crises fréquentes ( $\geq 2$  crises nécessitant une hospitalisation sur les 6 derniers mois soit  $\geq 4$  crises/an) et doit être initié par un médecin associé à un centre EPNET (*European Porphyria Network*). Etant donné que le médicament est absorbé par les hépatocytes dans lesquels il diminue l'activité de l'ALA synthétase-1, quelques patients ont présenté une élévation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase sérique suffisamment importante pour justifier l'arrêt temporaire ou définitif du médicament. Il a également été associé à une légère augmentation du taux de créatinine sérique mais ce dernier point reste débattu. Quelques cas d'hyperhomocystéinémie ont également été décrits (6). Il n'est pas inutile de mentionner le prix du givosiran qui est vertigineux : 48 788 € pour une ampoule de 189 mg.

## RÉFÉRENCES

1. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012;120:4496-4504.
2. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214.
3. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, *et al*; ENVISION Investigators. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2289-2301.
4. Sardh E, Harper P, Balwani M, *et al*: Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 380(6): 549–558, 2019.
5. Wang B, Rudnick S, Cengia, Bonkovsy HL: Acute hepatic porphyrias: Review and recent progress. *Hepatology Communications*. 2019 ; 3:193–206.
6. Petrides PE, Klein M, Schuhmann E, Torkler H, Mollitor B, Loehr C, *et al*. Severe homocysteinemia in two givosiran-treated porphyria patients: is free heme deficiency the culprit? *Ann Hematol*. 2021 Jul;100(7):1685-1693.

# Les Webinaires du Louvain Médical

XXIX<sup>ème</sup>

## JOURNÉE DE CARDIOLOGIE POUR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE



**SAVE THE DATE**

### Exposé

## L'INSUFFISANCE CARDIAQUE EN 2022 Le 17 mars 2022 de 19h à 21h

#### Les différents visages de l'insuffisance cardiaque

Professeur Anne-Catherine Pouleur

#### Quoi de neuf dans les guidelines

Professeur Olivier Gurné

#### Les SGLT2 que faut-il en savoir

Professeur Christophe Beauloye

#### Fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque

Docteur Sébastien Marchandise

Modérateurs : Professeur Christophe Beauloye

Professeur Agnès Pasquet

#### Accréditation demandée

#### Renseignements

Mme Isabelle ISTASSE – [isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)



Suivez-nous sur TWITTER @LouvainMedical



**UCLouvain**

En collaboration avec



# INNOVATIONS 2021 EN NÉPHROLOGIE

L'année 2021 a vu la publication de la mise à jour des recommandations internationales (KDIGO) de prise en charge des glomérulopathies. Nous en discutons quelques points clés pour les 3 glomérulopathies les plus fréquentes chez l'adulte. Nous résumons aussi le bénéfice clinique net, rénal et cardiovasculaire, observé chez les diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique randomisés à la finerenone (vs placebo). Cette molécule enrichit l'arsenal thérapeutique destiné à freiner la progression de la maladie rénale chronique chez le diabétique de type 2. Enfin, nous discutons les résultats d'un essai clinique récent qui montre que la chlorthalidone, un thiazidé, reste efficace dans le traitement de l'HTA chez l'insuffisant rénal sévère, contrairement au dogme en vigueur jusqu'à présent.

*Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle, Michel Jadoul*

**MOTS-CLÉS** ► Avacopan, diurétique thiazidé, finerenone, glomérulopathie, KDIGO, maladie rénale chronique

## 2021 innovations in nephrology

In 2021, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) published the updated guidelines concerning the management of glomerular diseases. Herein, we have briefly discussed several key points in regard to the management of the three most common glomerular diseases in adults. Next, we have reviewed the clinical benefits, considering both renal and cardiovascular perspectives, which were observed in Type 2 diabetics with chronic kidney disease (CKD), randomized to either finerenone or placebo. Based on these encouraging data, we can assume that this molecule will soon belong to the armamentarium deemed able to delay CKD progression in Type 2 diabetics. Lastly, we have discussed the results of a recent trial showing that chlorthalidone, a thiazide diuretic, proves to be still effective in Stage 4 CKD and this, in contrast to the prevalent dogma.

### KEY WORDS

Avacopan, chronic kidney disease, finerenone, glomerular disease, KDIGO, thiazide diuretic

## SOMMAIRE

### Recommandations KDIGO 2021 pour la prise en charge des maladies glomérulaires

*Valentine Gillion, Johann Morelle, Michel Jadoul, Nathalie Demoulin*

### La finerenone, un nouveau médicament néphroprotecteur dans la maladie rénale chronique associée au diabète

*Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle*

### L'utilisation de la chlorthalidone pour le traitement de l'hypertension chez l'insuffisant rénal chronique sévère

*Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle*

## AFFILIATIONS

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

## CORRESPONDANCE

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

Les maladies glomérulaires sont rares et souvent dysimmunitaires. Les maladies glomérulaires non liées au diabète sont responsables de 15 à 20% des cas d'insuffisance rénale dans le monde. Plusieurs avancées récentes permettent une classification et une prise en charge plus précises et basées sur les preuves. Les recommandations internationales KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) consacrées aux glomérulopathies ont été actualisées en 2021 (1). Nous résumons ici quelques principes généraux de prise en charge, et les recommandations spécifiques aux trois glomérulopathies les plus fréquentes de l'adulte : la néphropathie à IgA, la glomérulopathie extra-membraneuse et la vasculite à ANCA.

## PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE DES MALADIES GLOMÉRULAIRES

La biopsie rénale reste la méthode de référence pour le diagnostic précis des maladies glomérulaires, en particulier en cas de syndrome néphrotique (œdèmes, protéinurie >3 g/24h, hypoalbuminémie). Cependant, le développement de tests sérologiques sensibles et spécifiques pour certaines maladies glomérulaires (voir ci-dessous) suffit parfois pour poser un diagnostic. Dans la plupart des maladies glomérulaires, un traitement anti-protéinurique 'classique' (non-immunomodulateur) comprend un bloqueur du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou sartan), un régime pauvre en sel, et les diurétiques en deuxième ligne.

## NÉPHROPATHIE À IGA

La néphropathie à dépôts mésangiaux d'immunoglobuline A (IgA) est la glomérulonéphrite chronique primitive la plus fréquente. La présentation clinique est variable, de l'hématurie isolée à une insuffisance rénale rapidement progressive, en passant par une protéinurie associée à un déclin progressif de la fonction rénale. Une stratification du risque de progression basée sur des facteurs cliniques (filtration glomérulaire, protéinurie) et histologiques (activité et chronicité des lésions) est proposée. En cas de protéinurie persistante (>0.75 à 1 g/jour) malgré un traitement anti-protéinurique bien conduit, il est recommandé d'envisager l'inclusion dans des protocoles d'études. Alternativement, une corticothérapie systémique de 6 mois peut être envisagée selon la balance bénéfices-risques propre au patient, de préférence dans un centre expérimenté. Enfin, la publication des résultats de l'étude NEFIGARD (phase 3), testant l'efficacité d'un corticoïde à libération entérique (forme modifiée du budésonide)

chez les patients avec néphropathie à IgA et protéinurie persistante est attendue prochainement.

## GLOMÉRULOPATHIE EXTRA-MEMBRANEUSE

La glomérulopathie extra-membraneuse (GEM) est la première cause de syndrome néphrotique idiopathique chez l'adulte. Elle est caractérisée en immunofluorescence par des dépôts de complexes immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. L'évolution est variable : environ un tiers des patients évolue vers l'insuffisance rénale terminale. La GEM est primaire (80%) ou secondaire à des cancers, maladies de système ou infections. La GEM primaire est une maladie auto-immune limitée au rein. L'identification en 2009 du récepteur de la phospholipase A2 de la membrane des podocytes (PLA2R) comme cible antigénique de la réaction immunitaire dans plus de 70% des GEM primaires a été une véritable révolution dans la compréhension et la prise en charge de cette maladie. Les autoanticorps anti-PLA2R constituent un biomarqueur spécifique, et sont maintenant dosés en routine. La biopsie rénale n'est plus obligatoire pour le diagnostic d'une GEM en présence d'un syndrome néphrotique idiopathique avec anticorps circulants anti-PLA2R, pourvu que la filtration glomérulaire soit normale.

La prise en charge thérapeutique dépend du risque de déclin fonctionnel rénal. Les patients sont stadifiés en risque faible, moyen, élevé et très élevé de progression en fonction du débit de filtration glomérulaire, de la protéinurie et du taux d'anti-PLA2R initial et pendant le suivi. Il est recommandé de traiter les patients à bas risque (fonction rénale conservée, protéinurie inférieure à 3.5 g/jour et albuminémie supérieure à 30 g/l) par un traitement anti-protéinurique seul. En effet, ces patients entrent assez fréquemment en rémission spontanée, sans nécessiter de traitement immunosuppresseur. Celui-ci (Rituximab ou cyclophosphamide-corticoïdes ou anti-calcineurine) est indiqué en cas de non-réponse clinique après 6 mois de traitement anti-protéinurique chez les patients à risque élevé. Il est indiqué d'emblée chez ceux à risque très élevé (par exemple, en cas d'évènement thrombo-embolique associé ou de dégradation rapide de la fonction rénale). Le suivi des anticorps anti-PLA2R en routine clinique est capital pour l'évaluation des chances de rémission spontanée et/ou sous immunosuppresseur et pour la prédiction de récurrence de la maladie clinique.

D'autres antigènes cibles podocytaires ont été découverts dans la GEM dont THSD7A, NELL-1, SEMA 3b, PCDH7, Ext1/2 et Contactin 1. Le marquage de ces antigènes est réalisé sur la biopsie rénale à des fins de recherche mais un panel sérologique serait bien sûr utile à l'avenir (2).

## VASCULITE À ANCA

L'atteinte rénale de la vasculite à Anticorps anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles (ANCA) se manifeste par une glomérulonéphrite nécrosante à croissants, sans dépôt immun à l'immunofluorescence. C'est la première cause d'insuffisance rénale rapidement progressive. L'atteinte rénale peut être associée à une hémorragie pulmonaire, entité appelée syndrome pneumo-rénal. Dans un contexte clinique évocateur et en présence d'ANCA-PR3 ou -MPO, un traitement immunosuppresseur peut être débuté sans attendre les résultats de la biopsie rénale. Le traitement comporte une phase d'induction de rémission, suivie d'un traitement de maintenance. Le traitement d'induction est clairement établi : Rituximab ou cyclophosphamide en association aux corticoïdes. Le traitement par Rituximab sera préféré en cas de vasculite à ANCA-PR3, de rechute de l'affection, de forme réfractaire au traitement par cyclophosphamide et chez les sujets jeunes (vu l'impact du cyclophosphamide sur la fertilité). L'utilisation de cyclophosphamide sera privilégiée dans les formes sévères rénales et/ou extra-rénales. L'étude PEXIVAS, publiée récemment, a montré qu'une corticothérapie réduite de moitié par rapport aux doses classiques était

aussi efficace pour l'induction de rémission, en association avec le traitement par Rituximab ou cyclophosphamide. Comme attendu, les effets secondaires étaient réduits dans le groupe sous corticothérapie à dose réduite. L'avacopan, un inhibiteur oral du récepteur C5a (intervenant dans l'activation de la voie alterne du complément) a été approuvé par les agences des médicaments américaine (FDA) et européenne (EMA) pour le traitement d'induction des vasculites à ANCA, en remplacement des corticoïdes (3). Nous attendons son remboursement en Belgique.

Les recommandations KDIGO proposent de discuter du recours aux échanges plasmatiques en cas d'atteinte rénale sévère (créatinine sérique > 5.7 mg/dl ou dialyse) ou d'hémorragie pulmonaire avec hypoxémie. Ce consensus d'experts est proposé malgré les résultats de l'étude PEXIVAS (4), qui n'a pas démontré que l'adjonction d'échanges plasmatiques au traitement d'induction apportait un bénéfice clinique net. Des analyses post hoc de l'étude PEXIVAS et des méta-analyses sont attendues. Le traitement de maintenance se compose d'azathioprine pendant 18 mois à 48 mois ou de Rituximab pendant un minimum de 18 mois.

## RÉFÉRENCES

1. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, *et al.* Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100:753-779.
2. Hanset N, Aydin S, Demoulin N, Cosyns JP, Castanares-Zapatero D, Crott R, *et al.*, UCLouvain Kidney Disease Network. Podocyte antigen staining to identify distinct phenotypes and outcomes in membranous nephropathy: a retrospective multicenter cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:624-635.
3. Jayne RW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384:599-609.
4. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, *et al.* Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382:622-631.

## La finerenone, un nouveau médicament néphroprotecteur dans la maladie rénale chronique associée au diabète

*Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle*

Les maladies rénales chroniques affectent plus de 850 millions de personnes dans le monde (1 sur 10 en Europe occidentale !) et sont responsables de nombreuses complications, au premier rang desquelles un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires. Elles peuvent en outre progresser vers la défaillance rénale (insuffisance rénale dite terminale), nécessitant le recours à la dialyse ou à la transplantation rénale. La progression des maladies rénales chroniques peut être ralentie par le contrôle optimal de la pression artérielle et la réduction de la protéinurie. Jusqu'il y a peu, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les sartans représentaient la seule arme néphroprotectrice, en particulier dans les néphropathies protéinuriques. Récemment, les inhibiteurs SGLT-2 ont également démontré leur capacité à ralentir le déclin de la fonction rénale, d'abord chez les sujets diabétiques de type 2 (Etude Credence avec la canagliflozine), puis dans les néphropathies albuminuriques avec ou sans diabète (étude DAPA-CKD avec la dapagliflozine) (1).

Une nouvelle molécule va se rajouter à l'arsenal thérapeutique de la maladie rénale chronique associée au diabète, première cause d'insuffisance rénale dans le monde. La finerenone, un antagoniste non stéroïdien du récepteur à l'aldostérone (dit minéralocorticoïde) aux propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrotiques, a en effet montré un bénéfice clinique net dans 2 essais cliniques récents.

L'étude Fidelio (2) a inclus et randomisé (finerenone vs placebo) 5734 diabétiques de type 2 atteints de maladie rénale chronique (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] 25-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> et rapport albuminurie/créatininurie 30-300 mg/g, ou DFGe 25-75 avec albuminurie/créatininurie 300-5000 mg/g). Plus de 99% des patients étaient sous IEC ou sartan au début de l'étude. Une kaliémie ≤ 4.8 mmol/l faisait partie des critères d'inclusion. Pendant un suivi médian de 2.6 années, le risque d'atteindre le critère composite principal rénal (DFGe < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, chute du DFGe de plus de 40%, ou décès de cause rénale), a été réduit de 18% (p=0.001) chez les patients traités par finerenone par rapport au placebo. De même, le critère secondaire (risque de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus myocardique ou d'AVC non fatal ou d'hospitalisation

pour insuffisance cardiaque) a été réduit de 14% (p=0.03). L'hyperkaliémie imposant l'arrêt du médicament de l'étude a été plus fréquente sous finerenone (2.3%) que sous placebo (0.9%). Mais hormis cela, la tolérance de la finerenone était globalement bonne. En particulier, la fréquence de la gynécomastie n'était pas différente sous finerenone ou placebo, alors que cet effet secondaire est fréquent sous spironolactone et autres dérivés stéroïdiens.

Dans l'étude Figaro (3), 7347 diabétiques de type 2 ont été randomisés à la finerenone ou un placebo. Les critères d'inclusion ciblaient des patients atteints d'une néphropathie moins avancée (DFGe 25-90 ml/min et albuminurie/créatininurie 30-300 mg/g, ou GFR > 60 et albuminurie/créatininurie 300-5000 mg/g). La kaliémie, là aussi, ne pouvait pas dépasser 4.8 mmol/l. Les résultats de ce 2<sup>e</sup> essai sont également positifs : pendant un suivi médian de 3.4 années, le risque du critère composite principal (décès de cause cardiovasculaire, infarctus ou accident vasculaire cérébral non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque) a été réduit de 13% (p=0.03) dans le groupe finerenone. Le risque du critère rénal tendait à être réduit par la finerenone, même si le seuil de signification statistique n'était pas atteint, dans cette population à risque rénal plus faible. La fréquence de l'hyperkaliémie imposant l'arrêt du médicament était également légèrement plus élevée sous finerenone (1.2%) que sous placebo (0.4%).

Il est intéressant de noter qu'une sous-analyse montre que le groupe de patients (n=259) inclus dans Fidelio ou Figaro et déjà traités par inhibiteur SGLT-2 à la randomisation a un bénéfice clinique rénal similaire (finerenone par rapport au placebo) à celui observé chez les autres patients inclus dans ces 2 essais. Ceci suggère que le bénéfice néphroprotecteur de la finerenone pourrait s'ajouter à celui des inhibiteurs SGLT-2 (4). A noter que la fréquence de l'hyperkaliémie était plus faible en cas d'association finerenone-SGLT2-i que sous finerenone seule.

Ces résultats devraient déboucher sur un enregistrement de la finerenone pour ses vertus néphroprotectrices et cardioprotectrices chez les diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique. D'autres essais randomisés testent actuellement si un bénéfice est observé, comme démontré pour la dapagliflozine, chez les patients non diabétiques atteints de maladie rénale chronique.

## 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.* 2021;1-10.
2. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-2229.
3. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, *et al.*; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252-2263.
4. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, *et al.*; on behalf of the FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney International Reports.* 2022;7:36-45.

## L'utilisation de la chlorthalidone pour le traitement de l'hypertension chez l'insuffisant rénal chronique sévère

*Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle*

Les diurétiques thiazidés (chlorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide) inhibent le co-transporteur  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  au niveau du tube distal du néphron, au-delà du site d'action des diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide). Bien qu'ils soient moins puissants que ces derniers, ils sont souvent prescrits, notamment en association fixe avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans. Les thiazidés sont toutefois en principe considérés comme inefficaces chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ). Ce dogme est obsolète, d'après un essai clinique randomisé tout récent.

Agarwal et coll. ont randomisé 160 patients dont le DFGe était compris entre 15 et  $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (stade 4 selon la classification KDIGO) à la chlorthalidone ou un placebo, avec titration progressive de la dose jusqu'à un maximum de 50 mg/jour. Le DFGe moyen était de  $23 \pm 4 \text{ ml/min/1.73m}^2$  à l'inclusion. Le profil des patients était le suivant : âge moyen de 66 ans, diabétique dans 76% des cas, prise moyenne de 3.4 antihypertenseurs (dont

un diurétique de l'anse chez 60% des patients) pression artérielle moyenne à l'inclusion de 141/73 mmHg.

Sous chlorthalidone, la pression artérielle systolique mesurée par Holter de 24h chute de 11 vs 0.5 mmHg (placebo),  $p < 0.001$ . En parallèle, l'albuminurie diminue d'environ 40% sous chlorthalidone, alors qu'elle ne change pas sous placebo. Comme attendu, le DFGe diminue très légèrement sous chlorthalidone, un phénomène réversible à la fin de l'étude. L'analyse des effets secondaires n'apporte aucune surprise : les patients sous chlorthalidone présentent un peu plus de vertiges, d'hyperuricémie, de hausse de créatinine et d'hyperglycémie que ceux sous placebo.

Au total, le *New England Journal of Medicine* a publié cette étude de taille modeste et de courte durée (12 semaines) car elle permet de revisiter un dogme et de l'abolir. Les thiazidés ne sont pas inefficaces (même si sans doute moins efficaces, ce qui n'était pas la question posée par l'étude) chez l'insuffisant rénal chronique, même sévère. Ils ont donc une place chez ces patients, assez souvent en association avec les diurétiques de l'anse.

## RÉFÉRENCES

1. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, *et al.* Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;385:2507-2519.



# 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 2021 EN NEUROCHIRURGIE

## NOUVEAUTÉS ET INNOVATIONS EN NEUROCHIRURGIE, QUE RETENIR DE 2021

L'année 2021 a connu une série d'avancées en neurochirurgie.

La chirurgie de l'épilepsie réfractaire au traitement médical continue à se perfectionner avec une amélioration des bilans invasifs ainsi qu'un affinement des approches chirurgicales pour limiter toujours plus les atteintes neurologiques tout en réduisant au maximum l'importance des crises comitiales.

La chirurgie des tumeurs cérébrales de son côté bénéficie depuis la nouvelle classification basée en particulier sur la biologie moléculaire d'une meilleure compréhension des évolutions naturelles de ces tumeurs.

*Vincent Joris, Tévi Morel Lawson, Christian Raftopoulos*

**MOTS-CLÉS** ► Neuro-oncologie, épilepsie réfractaire, neurochirurgie, innovation, SEEG, robot, amygdalo-hippocampectomie sélective, radiation optique

Novelties and innovations in neurosurgery:  
What conclusions can be drawn from the year  
2021?

The year 2021 saw a series of advances in neurosurgery. Surgery for epilepsy that is refractory to medical treatment continues to be perfected with improved invasive assessments, as well as a refinement in surgical approaches aimed to limit neurological damage, while reducing the relevance of comitial seizures as much as possible. Since the new classification based on molecular biology, brain tumor surgery has benefited from a better understanding of the natural evolution of these tumors.

### KEY WORDS

Neuro-oncology, refractory epilepsy, neurosurgery, innovation, SEEG, robot, selective amygdalo-hippocampectomy, optic radiation

## SOMMAIRE

**L'amygdalo-hippocampectomie sélective pour l'épilepsie méso-temporale réfractaire – intérêt d'une approche minimale invasive**

*Vincent Joris, Christian Raftopoulos*

**Le monitoring EEG-invasif en épilepsie réfractaire – vers un geste plus rapide et tout aussi précis**

*Vincent Joris, Christian Raftopoulos*

**5<sup>ème</sup> édition de la Classification OMS des tumeurs du système nerveux: la percée de la biologie moléculaire, une étape cruciale vers une médecine oncologique plus personnalisée**

*Tévi Morel Lawson, Christian Raftopoulos*

## 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

## L'amygdalo-hippocampectomie sélective pour l'épilepsie méso-temporale réfractaire – intérêt d'une approche minimale invasive

Vincent Joris, Christian Raftopoulos

Le champ de l'épilepsie réfractaire au traitement médical progresse chaque année. Les avancées concernent la compréhension des réseaux épileptiques, ainsi que l'amélioration de la sélection des candidats pour une intervention chirurgicale. Depuis la démonstration de la supériorité de la chirurgie par rapport au traitement médicamenteux dans certains cas d'épilepsie réfractaire, l'épilepsie réfractaire temporale et plus particulièrement méso-temporale suscite toujours beaucoup d'intérêt en neurochirurgie. Traditionnellement, ces patients bénéficient d'une amygdalohippocampectomie sélective (AHS) afin de déconnecter les structures méso-temporales pathologiques du reste du cerveau, ce qui permet de contrôler l'épilepsie tout en limitant les impacts fonctionnels sur la mémoire le langage ou le champ visuel.

En 2021, les recherches ont notamment profité des progrès en IRM. Un moyen de prédiction (1) des déficits visuels post-AHS basés sur des analyses de connectivités extraits de l'IRM fonctionnelle de repos a été développé et des analyses de volumétrie (2) ont montré, après AHS, une atrophie de 5% des structures controlatérales non-opérées montrant que l'impact complet de nos chirurgies doit encore être mieux compris. L'intérêt de l'AHS par rapport à la lobectomie temporale radicale (i.e. résection du cortex temporal latéral également), lorsque possible, a encore été renforcé par la démonstration d'un impact moins important sur la mémoire auditive (3) ; bien que la mémoire verbale puisse être atteinte dans les 2 cas.

Sur le plan des raffinements dans la technique chirurgicale, l'importance d'enlever le cortex piriforme (4) pour mieux

contrôler l'épilepsie a été relevé. Nous avons récemment montré que l'abord minimal invasif par le gyrus temporal supérieur (5) permettait un aussi bon contrôle des crises tout en diminuant les risques d'atteinte de l'acuité et du champ visuel. Notre étude sur 8 patients confirme ces résultats avec préservation visuelle complète chez 7 patients (1 atteinte liée à un AVC post-opératoire) et 7 patients Engel 1 (i.e. libres de crises).

Une technique alternative à l'AHS mais qui n'est pas encore disponible en Belgique est la thermoablation laser guidée par résonance (MrGLITT). Cette technique percutanée, réalisée en salle IRM est toujours en cours d'évaluation et une méta-analyse (6) a montré en 2021 une diminution des risques de complications mais au prix d'un moins bon contrôle de l'épilepsie.

### AVIS DE L'EXPERT

La chirurgie de l'épilepsie réfractaire continue son évolution. Les clés de la réussite résident dans la triade : interventions plus ciblées sur des patients mieux sélectionnés et dont la pathologie est mieux comprise. Cette année encore les chercheurs à travers le monde ont évolué dans ces trois directions. Bien qu'intéressante car encore plus minimale invasive, la nouvelle technologie du MrGLITT doit encore faire ses preuves et les candidats idéaux doivent être identifiés. En attendant, les techniques d'AHS restent le « state of the art » pour l'épilepsie méso-temporale et en particulier l'AHS par un abord antérieur du gyrus temporal supérieur.

### RÉFÉRENCES

1. David B, Eberle J, Delev D, et al. Multi-scale image analysis and prediction of visual field defects after selective amygdalohippocampectomy. *Sci Rep*. Jan 14 2021;11(1):1444. doi:10.1038/s41598-020-80751-x
2. Elias GJB, Germann J, Neudorfer C, et al. Impact of Mesial Temporal Lobe Resection on Brain Structure in Medically Refractory Epilepsy. *World Neurosurg*. Aug 2021;152:e652-e665. doi:10.1016/j.wneu.2021.06.039
3. Ives-Deliperi V, Butler JT. Randomised controlled trial of naming outcomes in anterior temporal lobectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 2021;92(9):1020-1021. doi:10.1136/jnnp-2020-324531
4. Borger V, Schneider M, Taube J, et al. Resection of piriform cortex predicts seizure freedom in temporal lobe epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*. Jan 2021;8(1):177-189. doi:10.1002/acn3.51263
5. Costa E, Joris V, Vaz G, et al. The trans superior temporal gyrus approach for selective amygdalohippocampectomy. *World Neurosurg*. Dec 16 2021;doi:10.1016/j.wneu.2021.12.034
6. Kohlhase K, Zollner JP, Tandon N, Strzelczyk A, Rosenow F. Comparison of minimally invasive and traditional surgical approaches for refractory mesial temporal lobe epilepsy: A systematic review and meta-analysis of outcomes. *Epilepsia*. Apr 2021;62(4):831-845. doi:10.1111/epi.16846

Les équipes traitant l'épilepsie réfractaire au traitement médical cherchent continuellement à mieux comprendre les régions et les circuits causant l'épilepsie pour chaque patient. Une des armes disponibles est l'implantation chirurgicale d'électrode d'EEG en intracérébral afin d'augmenter la résolution spatiale des enregistrements. Bien entendu, ces interventions comprennent des risques, notamment d'hémorragie et d'infection. Pour limiter ces risques la précision d'implantation est cruciale et historiquement, les équipes chirurgicales recouraient aux cadres de stéréotaxies à cet effet. Le désavantage de cette approche est la durée de la procédure qui est fortement allongée par la nécessité de repérer le cadre, fixé stérilement et sous anesthésie, par rapport au contenu intracrânien ; ainsi que la nécessité de raser complètement les patients. Depuis plusieurs années, les recherches, avant tout technologique, se sont surtout orientées vers de nouveaux systèmes automatisés avec une précision équivalente.

L'année 2021 a vu apparaître des initiatives pour homogénéiser la nomenclature des électrodes afin de pouvoir mieux échanger et extrapoler les données répertoriées (1,2). La supériorité en termes d'efficacité des robots par rapport à la technique classique avec cadre continue d'être confirmée (3) par plusieurs centres.

La transition également vers des systèmes d'implantation moins onéreux mais tout aussi précis est en cours. Une équipe a, à nouveau, confirmé la sécurité d'une technique basée sur des bras neuronavigués (4) et nous avons réalisé, au sein de notre groupe de l'épilepsie réfractaire, une étude semblable dont les résultats devraient être publiés l'année prochaine. Nous sommes cependant déjà dans l'étape suivante puisque nous avons pu acquérir un bras robotisé (Stealth Autoguide®) simplifié par rapport aux robots traditionnels. Il devrait permettre d'augmenter la précision de nos implantations en réduisant la durée d'implantation. Son évaluation dans le cadre des EEG invasifs, courant 2022, sera une première dans notre pays.

### AVIS DE L'EXPERT

L'EEG invasif a toujours été une arme très efficace pour la mise au point des épilepsies réfractaires. Les données acquises sont très précieuses pour l'analyse et la compréhension des processus épileptogène mais également pour des processus neurophysiologiques de bases. Le défi actuel consiste à rendre ces implantations plus rapides, moins onéreuses et avec une sécurité et une précision augmentées. La transition vers la robotique est en cours et cette année à encore prouver la sécurité de ces systèmes.

### RÉFÉRENCES

1. Taylor KN, Joshi AA, Hirfanoglu T, *et al.* Validation of semi-automated anatomically labeled SEEG contacts in a brain atlas for mapping connectivity in focal epilepsy. *Epilepsia Open*. Sep 2021;6(3):493-503. doi:10.1002/epi4.12499
2. Huang H, Valencia GO, Hermes D, Miller KJ. A canonical visualization tool for SEEG electrodes. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. Nov 2021;2021:6175-6178. doi:10.1109/EMBC46164.2021.9630724
3. Zheng J, Liu YL, Zhang D, *et al.* Robot-assisted versus stereotactic frame-based stereoelectroencephalography in medically refractory epilepsy. *Neurophysiol Clin*. Mar 2021;51(2):111-119. doi:10.1016/j.neucli.2020.11.001
4. Song S, Dai Y, Chen Z, Shi S. Accuracy and Feasibility Analysis of SEEG Electrode Implantation using the VarioGuide Frameless Navigation System in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. Sep 2021;82(5):430-436. doi:10.1055/s-0040-1721002

## 5<sup>ème</sup> édition de la Classification OMS des tumeurs du système nerveux: la percée de la biologie moléculaire, une étape cruciale vers une médecine oncologique plus personnalisée

Tévi Morel Lawson, Christian Raftopoulos

### INTRODUCTION

La prise en charge des tumeurs du système nerveux central et périphérique se base sur un diagnostic neuropathologique le plus précis possible. Tous ces diagnostics sont repris dans la classification publiée par l'OMS (1).

### ÉTAT DES LIEUX AVANT 2021

Jusqu'en 2021, la version la plus récente de cette classification était celle de 2016 essentiellement basée sur des critères morphologiques et immunologiques de la tumeur.

On y retrouvait pour la première fois l'impact de la biologie moléculaire : NGS (*next generation sequencing*) comme aide au diagnostic et pronostic de certaines tumeurs cérébrales.

C'est ainsi que la définition histopathologique p.ex. de l'oligodendrogliome ( tumeur gliale de l'adulte jeune ) avait été revue (2). Pour affirmer ce diagnostic, il faut à la fois retrouver une mutation du gène IDH (isocitrate déshydrogénase) 1 ou 2 et une co-déletion 1p 19 q (bras court du chromosome 1 et bras long du chromosome 19).

### DEPUIS 2021

La 5<sup>ème</sup> version de la classification des tumeurs du système nerveux représente une avancée significative tant sur le plan diagnostique que pronostic ouvrant la voie vers de nouveaux protocoles de prise en charge de tumeurs cérébrales mieux caractérisées sur le plan biomoléculaire.

On y retrouve une approche qui introduit la biologie moléculaire de manière systématisée permettant d'affiner le diagnostic pour mieux correspondre à la réalité clinique. Certains diagnostics ont disparu, d'autres sont apparus avec une dénomination moléculaire précise.

On y retrouve également l'apport de nouvelles techniques telles que l'analyse de la méthylation de l'ADN du génome (méthylome) comme aide au diagnostic de cas complexes ou comme argument de reclassification d'anciens diagnostics.

Ces deux techniques ont permis en autres de différencier de façon plus nette les tumeurs pédiatriques (3) du système nerveux de celle l'adulte.

### AVIS DE L'EXPERT

Bien que cette nouvelle classification basée sur la biologie moléculaire soit plus complexe et onéreuse, elle permet de réduire la variabilité de diagnostic entre neuropathologistes.

Elle offre également une approche innovante comme aide au diagnostic de cas complexes et/ou d'évolution inhabituelle ouvrant ainsi la voie vers une meilleure compréhension de la maladie.

Cette approche permet maintenant en routine clinique de re-classifier certains anciens diagnostics et de leur permettre d'avoir accès à de nouveaux protocoles de prise en charge.

Une nouvelle version des tumeurs du système nerveux chez l'enfant est attendue pour 2022.

### RÉFÉRENCES

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
2. Brandner S, McAleenan A, Jones HE, *et al.* : Diagnostic accuracy of 1p/19q codeletion tests in oligodendroglioma: a comprehensive meta-analysis based on a Cochrane Systematic Review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021 Dec 26. doi: 10.1111/nan.12790.
3. Fangusaro J, Bandopadhyay P. Advances in the classification and treatment of pediatric brain tumors. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Feb 1;33(1):26-32. doi: 10.1097/MOP.0000000000000975.

# INNOVATIONS 2021 EN ONCOGÉRIATRIE

---

En oncogériatrie, l'évaluation gériatrique (EG) permet de mieux connaître les besoins en santé des patients âgés atteints de cancer. En 2021, deux études randomisées ont été publiées démontrant que des interventions gériatriques ciblées basées sur l'EG permettent de réduire la fréquence des toxicités liées à la chimiothérapie sans altérer la survie.

*Frank Cornélis<sup>1</sup>, Pascale Cornette<sup>2</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Cancer, évaluation gériatrique, interventions gériatriques, chimiothérapie, toxicité

## 2021 innovations in geriatric oncology

Geriatric assessment (GA) in elderly patients suffering from cancer was instrumental to a better understanding of patient health requirements. In 2021, two randomized clinical trials were published showing that the implementation of GA-guided interventions can be associated with decreased chemotherapy toxicity without compromising survival.

### KEY WORDS

Cancer, geriatric assessment, geriatric interventions, chemotherapy, toxicity.

## SOMMAIRE

---

L'oncogériatrie fait ses preuves en 2021

## AFFILIATIONS

---

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

1. Oncologie médicale
2. Gériatrie

## CORRESPONDANCE

---

Dr. Frank Cornélis  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Oncologie médicale  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## L'oncogériatrie fait ses preuves en 2021

Deux mille vingt et un restera dans la mémoire des oncologues et des gériatres comme l'année qui a vu la publication des deux premières études randomisées démontrant un impact favorable de l'évaluation gériatrique sur le devenir des patients âgés atteints de cancer.

La première étude est une étude multicentrique randomisée évaluant l'impact d'un rapport de l'évaluation gériatrique (EG) accompagné de recommandations d'interventions gériatriques correctrices sur la toxicité du traitement oncologique chez des patients âgés ( $\geq 70$  ans) présentant des déficits dans au moins un domaine de l'EG (hors polymédication), porteurs d'un cancer de stade avancé et incurable (tumeur solide ou lymphome) (1). Les centres participants étaient randomisés (1:1) entre un bras intervention dans lequel les oncologues recevaient le rapport de l'évaluation gériatrique et les interventions gériatriques correctrices recommandées en fonction des altérations gériatriques mises en évidence, et un bras standard dans lequel aucun rapport de l'EG n'était transmis. L'objectif premier de l'étude était la proportion de patients ayant expérimenté une toxicité de grade 3-5 (selon CTCAE v.4.0) dans les 3 mois. Les objectifs secondaires étaient le taux de survie à 6 mois et l'intensité thérapeutique.

Au total, 718 patients ont été inclus dans 40 centres, 349 patients dans le bras intervention, 369 dans le bras soins standards. L'âge médian des patients était de 77 ans, 43% de femmes, le nombre médian de domaines altérés de l'EG était de 4.5/8, dans 88% des cas le traitement administré était de la chimiothérapie. Dans le bras intervention, on notait davantage de patients d'origine afro-américaine (11% vs 3%,  $p < 0.0001$ ) ou ayant reçu une chimiothérapie préalable (30% vs 22%,  $p = 0.016$ ), davantage de tumeurs gastro-intestinales (38 vs 31%) et moins de tumeurs bronchiques (18% vs 31%). Dans le bras intervention, une proportion significativement plus faible de patients a expérimenté une toxicité de grade 3-5 (177/349; 51%) comparativement au bras standard (263/369; 71%) (RR 0.74; 95% CI: 0.64-0.86;  $p = 0.0001$ ). Cette différence était principalement due aux toxicités non-hématologiques (RR 0.72; 95% CI: 0.52-0.99,  $p = 0.045$ ). En d'autres termes, pour 5 patients bénéficiant d'une telle stratégie, un incident de toxicité de grade 3-5 est évité. Le taux de survie globale à 6 mois n'était pas différent (72% vs 75%,  $p = 0.38$ ). Dans le bras intervention, davantage de patients ont reçu une dose intensité réduite de traitement au cycle 1 (49% vs 35%, RR 1.38,  $p = 0.015$ ).

La deuxième étude est une étude monocentrique randomisée évaluant l'impact des interventions gériatriques guidées par l'EG sur la toxicité de la chimiothérapie (2). Y ont été inclus des patients âgés

( $\geq 65$  ans) porteurs d'une tumeur solide et débutant un traitement de chimiothérapie.

À l'inclusion, tous les patients bénéficiaient d'une évaluation gériatrique préalable à la chimiothérapie. Dans le bras expérimental, une équipe multidisciplinaire comprenant un oncologue, une infirmière, un assistant social, un kinésithérapeute, un nutritionniste et un pharmacien analysaient les résultats de l'EG et élaboraient un plan d'interventions gériatriques basées sur les résultats de l'EG. Une infirmière coordonnait et vérifiait la bonne application du plan établi. Dans le bras standard, les résultats de l'EG étaient adressés à l'oncologue référent qui les utilisait à sa convenance. Les patients étaient suivis jusqu'à la fin de la chimiothérapie ou jusqu'à 6 mois après le début de celle-ci. L'objectif premier de l'étude était l'incidence de toxicités chimio-induites de grade 3-5 (selon CTCAE v.4.0). Les objectifs secondaires étaient l'accomplissement des directives préalablement déterminées, les admissions aux urgences, les hospitalisations non programmées, la durée moyenne de séjour, les modifications de dose et l'arrêt prématuré de la chimiothérapie, la survie globale 12 mois après le début de la chimiothérapie.

Au total, 605 patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 et analysés : 402 dans le bras expérimental et 203 dans le bras standard. L'âge médian des patients était de 71 ans (65-91), 59% de femmes. Les types de cancers inclus étaient : tumeurs gastro-intestinales (33.4%), sein (22.5%), poumon (16%), voies génito-urinaires (15%), tumeurs gynécologiques (8.9%), autres (4.1%). Il s'agissait de stades IV dans 71.4% des cas. Le taux d'incidence des toxicités de grade 3-5 liées à la chimiothérapie était de 50.5% (95% CI: 45.6-55.4%) dans le bras expérimental et de 60.6% (95% CI: 53.9-67.3%) dans le bras standard ( $p = 0.02$ ). Au terme de l'étude, le taux d'accomplissement des directives préalablement déterminées était de 74.6% dans le bras expérimental vs 62.1% dans le bras standard ( $p = 0.001$ ). L'amélioration de ce taux était supérieure dans le bras expérimental par rapport au bras standard (+28.4% vs +13.3%,  $p < 0.001$ ). Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux bras en ce qui concerne les taux d'admissions aux urgences, les taux d'hospitalisations, les durées moyennes de séjour, les modifications de dose et l'arrêt de la chimiothérapie, ni la survie globale.

Ces deux études randomisées démontrent que l'évaluation gériatrique suivie par l'implémentation d'interventions gériatriques ciblées permet de réduire la fréquence des toxicités sévères induites par la chimiothérapie chez les patients âgés atteints de cancer de stade avancé, et ceci sans impacter négativement la survie. Elles nous encouragent à poursuivre l'application de ce modèle de prise en charge dans notre pratique clinique quotidienne.

## RÉFÉRENCES

1. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, *et al.* Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet.* 2021 Nov 20;398(10314):1894-1904. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01789-X
2. Li D, Sun CL, Kim H, Soto-Perez-de-Celis E, Chung V, Koczywas M, *et al.* Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy-related toxic effects in older adults with cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021 Nov 1;7(11):e214158. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4158

# INNOVATIONS 2021

## EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

L'année 2021 nous permet d'éclairer l'impact des techniques mini-invasives en chirurgie d'arthroplastie de hanche, la poursuite des progrès dans l'arthroplastie du genou, la place de stratégies non conventionnelles dans le contrôle des infections d'implants et l'intérêt d'une nouvelle installation pour la réalisation des techniques d'arthroscopie de l'épaule.

L'optimisation des techniques chirurgicales en arthroplastie de hanche permet d'identifier les patients pour lesquels un contrôle sanguin postopératoire s'avère nécessaire mais aussi, dès lors d'optimiser les patients avant l'intervention afin de réduire le risque d'anémie postopératoire et la nécessité d'une transfusion. Le bénéfice de l'arthroplastie du genou n'a jusqu'à présent pas égalé celui de la hanche. Néanmoins, le développement des stratégies de resurfacing respectant l'anatomie individuelle du patient soutenu par la technologie moderne et particulièrement la robotisation et le recours aux implants sur mesures laisse augurer de progrès significatifs. L'infection constitue une complication redoutable de la chirurgie d'arthroplastie. Aux stratégies classiques viennent s'ajouter de nouvelles approches thérapeutiques comme la chirurgie deux temps en un et une meilleure définition de la place de l'antibiothérapie suppressive au long cours.

Enfin, il semble qu'une position optimale pour les patients qui bénéficient d'arthroscopies de l'épaule soit celle en décubitus dorsal, évitant les inconvénients des positions semi-assise et en décubitus latéral, la première étant associée à un risque anesthésique accru et la deuxième à des difficultés chirurgicales en cas de conversion vers une voie ouverte et un risque de lésion du plexus brachial.

*Maïte Van Cauter<sup>1</sup>, Pierre Pirlot<sup>1</sup>, Pierre-Philippe Guilmot<sup>1</sup>, Loïc Thoreau<sup>1</sup>, Maxime Bonnelance<sup>1</sup>, Gautier Beckers, Hervé Poilvache, Daniel Morcillo, Vincent Druetz, Jean-Emile Dubuc, Nadia Irda, Ludovic Kaminski, Simon Vandergugten, Alin Sirbu, Karim Tribak, Dan Putineanu, David Mathieu, Thomas Schubert, Jean-Cyr Yombi, Solange de Wouters, Pierre-Louis Docquier, Xavier Libouton, Emmanuël Thienpont, Xavier Banse, Olivier Barbier, Olivier Cornu*

**MOTS-CLÉS** ► Arthroplastie de hanche, biologie sanguine, anémie, transfusion, arthroplastie du genou, robotisation, implants sur mesure, infection de prothèse, chirurgie en un temps, antibiothérapie suppressive, arthroscopie de l'épaule, décubitus dorsal, suture coiffe

### 2021 innovations in orthopedic surgery and traumatology

The year 2021 enabled us to shed light on the impact of minimally-invasive techniques in hip arthroplasty surgery, continued progress in knee arthroplasty, place of unconventional strategies in the control of implant infections, and interest of a new surgical positioning for performing shoulder arthroscopy techniques.

The optimization of surgical techniques in hip arthroplasty renders it now possible to identify those patients for whom a postoperative blood control proves necessary but also, therefore, for optimizing the patients before the intervention in order to reduce the risk of postoperative anemia and transfusion requirement. The benefit of knee replacement surgery has so far not matched that of hip replacement. Nevertheless, the development of resurfacing strategies respecting the individual anatomy of the patient, supported by modern technology and particularly robotization and using custom-made implants, augurs well for significant progress. Infection is a serious complication of arthroplasty surgery. To the classic strategies were added new therapeutic approaches, such as two-stage surgery in one stage and a better definition of the place of long-term suppressive antibiotic therapy.

Finally, an optimal position for patients benefitting from shoulder arthroscopy is that in the supine position, avoiding the disadvantages of semi-sitting and lateral decubitus positions, with the first associated with increased anesthetic risks and the second with surgical difficulties in the event of conversion to an open approach, with a risk of injury to the brachial plexus.

#### KEY WORDS

Hip arthroplasty, blood testing, anemia, transfusion, knee arthroplasty, robotization, custom implants, prosthesis infection, one-stage surgery, suppressive antibiotic therapy, shoulder arthroscopy, supine position, rotator cuff suture

### SOMMAIRE

**Prothèse Totale de Hanche : modifications de nos habitudes ancestrales grâce à la chirurgie mini-invasive**

*Pierre Pirlot, Gautier Beckers, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu, Maïte Van Cauter*

**Prothèse totale de genou idéale, la quête se poursuit !**

*Loïc Thoreau, Daniel Morcillo Marfil, Emmanuël Thienpont*

**Place de la chirurgie en 1 temps et de l'antibiothérapie suppressive dans la prise en charge des infections d'implants orthopédiques**

*Pierre-Philippe Guilmot, Hervé Poilvache, Maïte Van Cauter, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu*

**Les arthroscopies d'épaule en décubitus dorsal**

*Maxime Bonnelance, Xavier Libouton, Olivier Barbier*

### AFFILIATIONS

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

1. Contributeurs équivalents

### CORRESPONDANCE

Pr. Olivier Cornu

Cliniques universitaires Saint-Luc UCL

Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

Actuellement, en Belgique, environ 30.000 prothèses totales de hanche (PTH) sont implantées par an (1).

Suite au vieillissement de la population et l'accroissement de la population, les coûts liés à la santé publique sont de plus en plus élevés. Aujourd'hui, 80 % des interventions chirurgicales peuvent suivre un « parcours standardisé », ce qui a induit l'établissement de forfaitisation (durée d'hospitalisation, coût forfaitaire, ...). Depuis 2019, les implants utilisés en arthroplastie de hanche sont également soumis à un plafond de remboursement. L'impact financier fait donc partie de notre quotidien et doit être pris en compte par le chirurgien.

L'essor de la chirurgie mini-invasive pour les PTH ainsi que l'établissement d'un protocole « Optimal Recovery » aux seins des Cliniques Universitaires Saint Luc a permis de réduire les complications post-opératoires ainsi que la durée de séjour hospitalier (2-3). Historiquement, le post-opératoire comprenait un contrôle biologique systématique à J2 et J5. Actuellement, la plupart des patients ayant regagné le domicile avant le J5, ce contrôle ne se réalise plus. Il est à noter que 8% de nos patients quittent l'hôpital le lendemain de l'intervention chirurgicale. Grâce à la chirurgie mini-invasive et dans ce contexte toujours plus présent de forfaitisation, il est donc judicieux de se poser la question si le contrôle sanguin post-opératoire doit rester systématique (Figure 1) ?

Le coût de l'analyse sanguine post-opératoire est d'environ 40 euros. Entre 2015 et 2020, nous avons revu plus de 1000 dossiers de patients opérés d'une PTH dans un contexte de coxarthrose primaire. Nos résultats montrent que moins de 3 % des patients nécessitent une transfusion en post-opératoire. Cette étude a permis d'identifier les différents

facteurs de risque pouvant amener à une perte sanguine accrue et par conséquent, la nécessité d'une transfusion. : il s'agit d'un âge avancé, d'un score ASA supérieur ou égal à 2, de la préexistence d'une hypertension artérielle, de l'ostéonécrose fémorale proximale comme indication de l'arthroplastie, du sexe féminin et d'une hémoglobine préopératoire basse.

Un score (THABUS pour Total Hip Arthroplasty Blood test Usefulness Score) a été établi pour identifier les patients nécessitant ou pas un suivi biologique en post-opératoire immédiat. Il est accessible à l'adresse suivante : [www.thabus.com](http://www.thabus.com). Ce score nécessitera une validation clinique prospective avant d'être utilisé largement dans la pratique quotidienne. Une mesure simple pour tenter de prévenir ce risque transfusionnel serait de corriger préalablement à la chirurgie les anémies (supplémentation martiale et acide folique, traitement à l'érythropoïétine).

Figure 1. Besoin de faire une prise de sang ?



### RÉFÉRENCES

1. INAMI. Belgian Hip and Knee Arthroplasty Registry. Annual Report 2018 [https://www.ehealth.fgov.be/file/view/AXDOTDE0mTlaOSp4Nmeq?file name=Orthoprider\\_Annual\\_Report\\_2018.pdf](https://www.ehealth.fgov.be/file/view/AXDOTDE0mTlaOSp4Nmeq?file name=Orthoprider_Annual_Report_2018.pdf)
2. Moerenhout KG, Cherix S, Rudiger HA (2012). 'Prothèse totale de la hanche par voie antérieure «mini-invasive»'. Rev Med Suisse. 2012; Vol. 2. no.367, p. 2429 – 2432.
3. Van Cauter M, Dubuc JE, Yombi JC, Cornu O. « Optimal Recovery » et prothèse totale de hanche bilatérale. Louvain Med. 2018 ; 137 (2) : 74-75 .

Prothèse totale de genou idéale, la quête se poursuit !

Loïc Thoreau, Daniel Morcillo Marfil, Emmanuël Thienpont

La prise en charge de la gonarthrose par prothèse totale de genou (PTG) reste controversée dans l'opinion publique avec des scores cliniques rapportant jusqu'à 20 pc de patient insatisfaits. Comparativement aux bénéfices obtenus après une prothèse totale de hanche (PTH), ces résultats sont insuffisants (1). La réduction de cette proportion constitue un objectif majeur pour la communauté orthopédique moderne.

De plus en plus, la réflexion s'oriente vers des stratégies de resurfaçage respectant l'anatomie individuelle du patient (2). Ce changement de paradigme est soutenu par la technologie moderne qui a permis le développement de robots (3) et d'implants sur mesures (4-5). Notre équipe a rapidement embrassé cette philosophie de resurfaçage et s'est montrée pionnière en la matière avec l'utilisation du robot (ROSA) et d'implants custom made dès l'apparition, en Belgique, de ces technologies.

Présents aux prémices de cette (r-)évolution, nous sommes en mesure de dégager les premiers résultats de ces techniques qui s'annoncent particulièrement encourageante avec des scores cliniques d'ores et déjà améliorés à court terme.

La quête de la prothèse idéale se poursuit avec l'espoir de la confirmation de ces résultats prometteurs à l'avenir. Par ailleurs l'enthousiasme de la communauté orthopédique autour de cette problématique et la volonté constante des chirurgiens d'améliorer la fonction de leurs patients restent les marqueurs tangibles d'une avancée déterminante à venir.

RÉFÉRENCES

1. Thienpont E, Vanden Berghe A, Schwab PE, Forthomme JP, Cornu O. Joint awareness in osteoarthritis of the hip and knee evaluated with the 'Forgotten Joint' Score before and after joint replacement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(10):3346-3351.
2. Thienpont E, Klasan A. The dissatisfied total knee arthroplasty patient. New technologies-the white knight in shining armor coming to their rescue? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(12):2021-2025.
3. Batailler C, Hannouche D, Benazzo F, Parratte S. Concepts and techniques of a new robotically assisted technique for total knee arthroplasty: the ROSA knee system. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(12):2049-2058.
4. Beckmann J, Meier MK, Benignus C, Hecker A, Thienpont E. Contemporary knee arthroplasty: one fits all or time for diversity? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(12):2185-2194.
5. Brinkmann EJ, Fitz W. Custom total knee: understanding the indication and process. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021 Dec;141(12):2205-2216.

M. Van Cauter, P. Pirlot, P.-P. Guilmot, L. Thoreau, M. Bonnelance, G. Beckers, H. Poilvache, D. Morcillo, V. Druetz, J.-E. Dubuc, N. Irda, L. Kaminski, S. Vandergugten, A. Sirbu, K. Tribak, D. Putineanu, D. Mathieu, T. Schubert, J.-C. Yombi, S. de Wouters, P.-L. Docquier, X. Libouton, E. Thienpont, X. Banse, O. Barbier, O. Cornu

## Place de la chirurgie en 1 temps et de l'antibiothérapie suppressive dans la prise en charge des infections d'implants orthopédiques

*Pierre-Philippe Guilmot, Hervé Poilvache, Maïte Van Cauter, Jean-Cyr Yombi, Olivier Cornu*

Un nombre important d'implants articulaires sont posés chaque année en Belgique (plus de 60.000 rien que pour la hanche et le genou) (1). De l'ordre de 2% des implantations (environ 1200/an) vont malheureusement s'accompagner d'une infection bactérienne. La maîtrise de cette complication requière une approche multidisciplinaire, combinant un traitement chirurgical de débridement et un traitement antibiotique. L'approche thérapeutique se décline selon le délai entre le moment de la contamination et l'expression clinique de l'infection, du profil de la bactérie responsable de cette infection et de sa susceptibilité aux antibiotiques (l'identification préalable du microorganisme par ponction articulaire ou biopsie chirurgicale constitue dès lors encore et toujours une pierre angulaire de la prise de décision), des co-morbidités générales et locales que présente le patient, de l'état des tissus mous environnants, et particulièrement de la présence d'abcès ou de fistules productives, compliquant l'approche chirurgicale, et, enfin, de la complexité à extraire l'implant en place et à assurer une reconstruction fonctionnelle.

Traditionnellement, le plan thérapeutique identifiait 3 approches, avec trois variantes pour la troisième (Tableau 1) (2). La stratégie avec rétention d'implant était habituellement appliquée dans les infections postopératoires précoces (moins de 3 semaines) et dans les infections hématogènes, prises en charge rapidement, la chirurgie de révision en 1 temps préférée chez des patients peu susceptibles de supporter des chirurgies répétées et la chirurgie en 2 temps privilégiée dans tous les autres cas avec pour objectif d'assainir le foyer infectieux avant de remettre un implant prothétique de manière durable.

La qualité de l'identification microbiologique et l'amélioration des prises en charge dans un contexte multidisciplinaire avec des chirurgiens entraînés au débridement permet d'entrevoir une extension des indications de la chirurgie en 1 temps. Le dogme du deux temps est d'avoir éradiqué l'infection en l'absence de tout corps étranger mais implique pourtant l'implantation d'un corps étranger sous la forme d'une entretoise en ciment chargée d'antibiotiques pour faciliter le deuxième temps de reprise. L'idée a dès lors germé de réaliser une reprise complète en un temps en y associant le principe du deux temps : deux chirurgies séparées le même jour, permettant le recours à un champ opératoire non contaminé pour le temps de reconstruction mais également l'utilisation de systèmes de libération d'antibiotiques, comme des allogreffes, dans la zone opératoire (3).

Cette approche, si elle dispose, à priori, d'un résultat légèrement inférieur à une stratégie traditionnelle en 2 temps sur le plan du contrôle de l'infection, offre un

meilleur résultat fonctionnel (4). Il semble aussi qu'elle expose moins aux super-infections avec des germes multi-résistants, sélectionnés par la pression antibiotique.

Toute stratégie comporte un taux d'échec, particulièrement quand l'implant est maintenu en place (stratégie avec rétention d'implant), que le débridement ne peut être conduit de manière optimale et complète, ou que l'antibiothérapie est sub-optimale par résistance microbienne, intolérance ou faible pénétration du biofilm bactérien de la molécule antibiotique choisie. Certains facteurs peuvent également aisément justifier de ces échecs : le délai entre la contamination et la prise en charge peut être plus long que celui idéalement recommandé, le patient présenté une moins bonne défense immunitaire. La stratégie envisagée peut également être remise en question par le patient, pour des raisons qui lui sont propres, ou par l'anesthésiste car le patient présente un risque chirurgical disproportionné, ou encore par le chirurgien face à une difficulté technique.

Face à ces risques accrus d'échec, dans les cas où les approches classiques ont paru dépassées ou dans ces situations où la stratégie thérapeutique ne peut être conduite en adéquation avec les recommandations scientifiques, des approches non conformes ont été dérivées, comme l'instauration d'une antibiothérapie suppressive jusqu'au terme de la vie de l'implant. Il s'agit d'une stratégie non curative avec pour objectif de réduire les symptômes de l'infection et/ou de retarder et/ou prévenir la progression de l'infection et le descellement de l'implant. La décision d'introduire un tel traitement ne doit pas être prise à la légère. Ce traitement antibiotique au long cours est susceptible d'induire de la résistance bactérienne mais aussi de conduire à une toxicité pour le patient. La décision doit donc être soigneusement pesée et prise collégalement de manière multidisciplinaire. Ces situations peu fréquentes sont observées dans 5 à 14% des cas (5-7) et jusqu'à 36% des patients âgés de plus de 80 ans (8). Elle n'est possible que si l'infection est microbiologiquement documentée et si le traitement anti-infectieux par voie orale prolongée est envisageable, moyennant un suivi de la tolérance. Le taux d'échec de cette approche initialement extrêmement élevé (5) s'est amélioré avec l'approche multidisciplinaire et l'application stricte des critères précités (8) avec un maintien d'un implant fonctionnel dans 83% des cas. La tolérance au long cours reste un point d'attention important (9) et semble plus favorable si un traitement par cyclines est envisageable (10). L'arrêt du traitement suppressif est malheureusement associé de manière régulière à la récurrence de l'infection et il convient de ne l'interrompre que si l'implant vient à être changé.

Tableau 1. Stratégies thérapeutiques chirurgicales et anti-infectieuses avec en bleu les temps de réimplantation des implants définitifs et le recours à une antibiothérapie orale

Plan thérapeutique	Chirurgie			Traitement anti-infectieux				
	temps 1	temps 2	temps 3					
Rétention d'implant	changement des pièces mobiles	/	/	2 semaines IV	10 semaines de relais oral			
Changement en 1 temps	changement de l'ensemble de la prothèse	/	/	2 semaines IV	10 semaines de relais oral			
Changement en 2 temps	<i>intervalle court</i> explantation de la prothèse et entretoise temporaire en ciment chargée en antibiotiques	A 2 semaines, explantation de l'entretoise et repose d'un implant prothétique	/	3 semaines IV (dont une après le deuxième temps chirurgical)	9 semaines de relais oral			
<i>intervalle long</i>	explantation de la prothèse et pose éventuelle d'une entretoise temporaire en ciment chargée en antibiotiques	A 6 semaines, explantation éventuelle de l'entretoise et repose d'un implant prothétique	/	2 semaines IV	4 semaines de relais oral	1 semaine IV	5 semaines de relais oral	
<i>Trois temps</i>	explantation de la prothèse et pose éventuelle d'une entretoise temporaire en ciment chargée en antibiotiques	A 3 semaines, explantation de l'entretoise et mise en place d'une nouvelle entretoise en ciment chargée en antibiotiques	A 6 semaines, explantation de l'entretoise et repose d'un implant prothétique	3 semaines IV	3 semaines IV	1 semaine IV	5 semaines de relais oral	

RÉFÉRENCES

1. Orthoprider report 2018, [https://www.ehealth.fgov.be/file/view/AXDOTDE0mTlaOSp4Nmeq?filename=Orthoprider\\_Annual\\_Report\\_2018.pdf](https://www.ehealth.fgov.be/file/view/AXDOTDE0mTlaOSp4Nmeq?filename=Orthoprider_Annual_Report_2018.pdf)
2. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. EFORT Open Rev. 2019 Jul 29;4(7):482-494. doi: 10.1302/2058-5241.4.180092. PMID: 31423332; PMCID: PMC6667982.
3. Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. J Bone Joint Surg Br. 2008 Dec;90(12):1580-4. doi: 10.1302/0301-620X.90B12.20742. PMID: 19043128.
4. Jenny JY, Barbe B, Gaudias J, Boeri C, Argenson JN. High infection control rate and function after routine one-stage exchange for chronically infected TKA. Clin Orthop Relat Res. 2013 Jan;471(1):238-43. doi: 10.1007/s11999-012-2480-7. PMID: 22798139; PMCID: PMC3528934.
5. Goulet JA, Pellicci PM, Brause BD, Salvati EM. Prolonged suppression of infection in total hip arthroplasty. J Arthroplasty. 1988;3(2):109-16. doi: 10.1016/s0883-5403(88)80075-5. PMID: 3397740.
6. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. Clin Infect Dis. 1998 Oct;27(4):711-3. doi: 10.1086/514951. PMID: 9798021.
7. Sandiford NA, Hutt JR, Kendoff DO, Mitchell PA, Citak M, Granger L. Prolonged suppressive antibiotic therapy is successful in the management of prosthetic joint infection. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2020 Feb;30(2):313-321. doi: 10.1007/s00590-019-02559-4. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31578679.
8. Prendki V, Zeller V, Passeron D, Desplaces N, Mamoudy P, Stirnemann J, Marmor S, Ziza JM. Outcome of patients over 80 years of age on prolonged suppressive antibiotic therapy for at least 6 months for prosthetic joint infection. Int J Infect Dis. 2014 Dec;29:184-9. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.012. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25447723.
9. Wouthuyzen-Bakker M, Nijman JM, Kampinga GA, van Assen S, Jutte PC. Efficacy Antibiotic Suppressive Therapy in Patients with a Prosthetic Joint Infection. J Bone Jt Infect. 2017 Jan 15;2(2):77-83. doi: 10.7150/ijbi.17353. PMID: 28529867; PMCID: PMC5423578.
10. Pradier M, Robineau O, Boucher A, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, Loiez C, Beltrand E, Nguyen S, Dézeque H, Migaud H, Senneville E. Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. Infection. 2018 Feb;46(1):39-47. doi: 10.1007/s15010-017-1077-1. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29052797.

M. Van Cauter, P. Pirlot, P.-P. Guilimot, L. Thoreau, M. Bonnalance, G. Beckers, H. Poilvache, D. Morcillo, V. Druetz, J.-E. Dubuc, N. Irda, L. Kaminski, S. Vandergugten, A. Sirbu, K. Tribak, D. Putineanu, D. Mathieu, T. Schubert, J.-C. Yombi, S. de Wouters, P.-L. Docquier, X. Libouton, E. Thienpont, X. Banse, O. Barbier, O. Cornu

La position optimale des patients qui bénéficient d'arthroscopies de l'épaule reste controversée. En effet, les deux méthodes les plus couramment utilisées sont la position semi-assise et le décubitus latéral, ayant toutes les deux leurs avantages et inconvénients (1). L'installation en décubitus dorsal est une 3<sup>e</sup> alternative plus récente que nous détaillerons pour en souligner l'intérêt.

La position en décubitus latéral permet une traction statique en flexion abduction du membre, permettant une bonne exposition des structures articulaires (labrum, longue portion du biceps (LHPB), ...). Elle présente toutefois un risque accru de lésion du plexus brachial ainsi qu'un inconfort pour le patient lors des procédures pratiquées uniquement en anesthésie loco-régionale (2). La conversion vers la voie ouverte reste aussi une étape compliquée dans cette installation.

La position semi-assise, largement la plus utilisée, permet un positionnement dynamique du membre supérieur, ainsi qu'une conversion en voie ouverte aisée. Mais son inconvénient reste le risque cérébral accru lié aux hypotensions prolongées afin de mieux contrôler les saignements per opératoires, pouvant occasionner des lésions allant de l'ophtalmoplégie à des atteintes cérébrales étendues sur ischémie (3,4). Malgré son utilisation majoritaire, cette position semi-assise reste peu appréciée des anesthésistes surtout pour les interventions se prolongeant. Un nouveau positionnement chirurgical minimisant ces risques de perfusion cérébrale est donc d'un intérêt certain

**Figure 2. Installation du patient en décubitus dorsal avec une inclinaison du tronc de l'ordre de 10-15 degrés.**



Le choix de la position chirurgicale est le plus souvent dépendant de l'expérience du chirurgien. En effet, de nombreux chirurgiens pratiquent leur réparation de coiffe en position semi-assise, et leur réparation labrale en décubitus latéral.

Récemment, une 3<sup>ème</sup> position chirurgicale en décubitus dorsal a été décrite par *Iamsung and Chernchujit* en 2016 (5). Elle permet de réaliser toutes les procédures arthroscopiques dans cette position en combinant les avantages et minimisant les inconvénients liés aux autres positions.

L'objectif de cet article est donc de décrire de manière pratique cette nouvelle position que nous avons dorénavant adoptée.

Le patient est positionné sur une table classique « épaule », équipée d'une têtère en « U ». Si elle se pratique sous anesthésie générale, la mise en place d'un masque laryngé est possible. La partie supérieure de la table est légèrement relevée, de l'ordre de 10 -15° (Figure 2), elle peut être inclinée d'avantage durant les procédures de Bankart, rendant la porte postérieure plus accessible.

Afin de permettre un maximum d'amplitude avec les instruments, l'accès à la face postérieure de l'épaule est très important : il faudra veiller à ce que, médialement, l'épine scapulaire repose sur la table et que le reste de l'épaule soit libre (Figure 3), appui postérieur de la table épaule ôtée.

**Figure 3. L'épine scapulaire repose sur la table alors que le reste de l'épaule est libre permettant d'accéder à sa face postérieure**



Le membre supérieur est champé stérilement dans sa totalité et fixé à un positionneur articulé (Spider 2, Smith&Nephew). Il permettra de maintenir le membre dans la position désirée durant toute l'intervention : Abduction, flexion et rotations sont contrôlées.

Lors d'une réparation de coiffe arthroscopique, le point d'entrée initial est postéro-latéral (Figure 4, B), l'arthroscope est inséré dans l'espace sous-acromial, une légère anté-élévation et traction sur le membre est appliqué avec le positionneur, afin d'ouvrir cet espace. Cette position permettra de visualiser directement la lésion de coiffe. Il faudra maintenir l'arthroscope positionné à 90° par rapport au bras opéré (les images ainsi que les gestes réalisés seront donc différents de 90°).

Le bilan gléno-huméral (glène, LHBP..) est réalisé directement par la lésion de coiffe, il a l'avantage de ne pas traumatiser la coiffe postérieure lors d'un bilan classique intra-articulaire via la porte postérieure (Figure 4, A).

La voie instrumentale est alors réalisée antérieurement (Figure 4, D), dans l'espace classique de l'intervalle des rotateurs. Une bursectomie classique, ainsi qu'une libération du tendon supra-épineux et du ligament coraco-acromial, sont réalisées.

Si nécessaire, une ténotomie/ténodèse du LHBP est pratiquée.

Après visualisation et nettoyage de la lésion tendineuse, une porte d'entrée antéro-latérale (Figure 4, C) est réalisée afin de manipuler les implants transosseux dans l'axe de la lésion tendineuse. Une acromioplastie est réalisée en fin d'intervention, ainsi qu'une résection acromio-claviculaire si nécessaire, via la porte initiale antérieure (Figure 4, D).

**Figure 4.**



*Détails des différents points d'entrée : la porte postérieure (A), point d'entrée i postéro-latéral (B), généralement utilisé en première intention, porte d'entrée antéro-latérale (C) pour la réparation dans l'axe des lésions tendineuses, point d'entrée antérieur (D) pour le bilan gléno-huméral et l'acromioplastie*

Des portes supplémentaires peuvent être réalisées en fonction du type de suture utilisé.

Dans notre institution, toutes les arthroscopies d'épaule sont dorénavant réalisées en décubitus dorsal. Les deux compartiments sont accessibles aisément, mais nous essayons dans cette intervention de suture de coiffe de travailler exclusivement dans le compartiment sous-acromiale, afin de minimiser les dommages à la coiffe postérieure. De plus, cette position permet une conversion en voie ouverte aisée.

Les avantages **principaux** sont un gain de temps dans l'installation du patient, et une position plus confortable pour le patient si une anesthésie loco-régionale est réalisée exclusivement.

Du point de vue anesthésique, les avantages résident dans des risques cérébraux minimisés, un maintien tensionnel plus stable, ainsi qu'un accès aux voies respiratoires supérieures rapide et aisé.

Du point de vue de l'opérateur, l'étape principale est l'apprentissage des techniques arthroscopiques classiques avec une orientation de caméra différente. L'utilisation d'un positionneur dynamique facilite les procédures, une traction statique plus conventionnelle peut être utilisée aussi.

Les principales astuces sont résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2**

1. Utiliser un bon équipement pour la position du bras (ou un bon assistant)
2. 10-15° d'inclinaison du tronc.
3. Vérifier une exposition maximale de la partie postérieure de l'épaule (en ôtant des pièces de la table d'épaule si nécessaire).
4. Contrôler les points de compression avant la chirurgie (position tête, jambes décroisées...)
5. Être vigilant dans la stérilité (mains de l'opérateur basses durant certaines manipulations)

## RÉFÉRENCES

1. Jorge R, Familiari F, Bitzer A, Srikumaran U, Papalia R, et McFarland EG. « Patient Positioning in Shoulder Arthroscopy: Which Is Best? » *Joints*. 2019;7, (n° 2): 46-55. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697606>.
2. Peruto CM, Ciccotti MG et Cohen SB. « Shoulder Arthroscopy Positioning: Lateral Decubitus versus Beach Chair ». *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery: Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2009; 25, n° 8. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2008.10.003>.
3. Murphy GS, Greenberg SB, et Szokol JW. « Safety of Beach Chair Position Shoulder Surgery: A Review of the Current Literature ». *Anesthesia & Analgesia*. 2019; 129, n° 1: 101-18. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004133>.
4. Dane S, Sears BW, Aghdasi B, Only A, Francois A, Tonino P, et Marra G. « Cerebral Desaturation Events during Shoulder Arthroscopy in the Beach Chair Position: Patient Risk Factors and Neurocognitive Effects ». *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2013; 22, n° 9: 1228-35. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2012.12.036>.
5. Chonlathan I, et Chernchujit B. « The Supine Position for Shoulder Arthroscopy ». *Arthroscopy Techniques*. 2016; 5, n° 5: e1117-20. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2016.06.002>.

# INNOVATIONS 2021 EN PNEUMOLOGIE

L'année 2021 est restée marquée en pneumologie par la progression vers une médecine personnalisée, notamment dans les domaines de l'asthme, des maladies interstitielles ou du cancer broncho-pulmonaire. Dans l'asthme, l'avènement des biologiques anti-IgE et anti-IL-5 (et bientôt anti-IL-4R) permet un sevrage des corticoïdes oraux chez un nombre substantiel de patients, avec des effets bénéfiques additionnels sur les exacerbations ou la fonction pulmonaire (1). Il est dès lors devenu incontournable de référer les patients avec asthme sévère, a fortiori corticodépendant, vers un centre spécialisé (2) ou la prise en charge pourra confirmer/infirmier l'indication d'un biologique (e.a. après exclusion des causes d'asthme difficile) et appliquer, le cas échéant, un protocole de sevrage progressif des corticoïdes oraux (3). Le service participe à une large étude européenne visant à mieux définir les critères de (non)réponse à ces traitements biologiques (4). Dans les maladies interstitielles, une personnalisation de l'approche diagnostique et thérapeutique est également en marche, intégrant l'ensemble des caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques des patients. Un bel exemple est l'identification de mutations des gènes du complexe télomérase, qui a des implications thérapeutiques importantes en termes de réponse aux traitements anti-fibrosants (5) et d'adaptation du traitement immunosuppresseur en cas de transplantation pulmonaire (6). Le service mène aussi des études de phénotypage des maladies interstitielles compliquant les rhumatismes inflammatoires, en collaboration avec le Service de Rhumatologie, ainsi que des explorations fondamentales en immunologie des muqueuses (7). Dans le cancer du poumon, les études cliniques menées en 2021 ont visé à affiner le positionnement de l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 dans le cancer bronchique non à petites cellules, notre service participant à certaines d'entre-elles au sein du centre du cancer. Le service est enfin resté impliqué dans la prise en charge des patients COVID, ainsi que comme centre de référence pour les réactions et contre-indications immuno-allergologiques aux vaccins (8).

*Charles Pilette, Thierry Pieters, Antoine Froidure*

**MOTS-CLÉS** ► Médecine personnalisée, asthme sévère, pathologies interstitielles diffuses, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, COVID

## 2021 innovations in pulmonology

In pulmonology, the year 2021 was marked by significant progress towards personalized medicine, particularly in the fields of asthma, interstitial diseases, and bronchopulmonary cancer. In asthma, the advent of anti-IgE and anti-IL-5 (and soon anti-IL-4R) biologics rendered it possible to wean a substantial number of patients off oral corticosteroids, with additional beneficial effects on exacerbations or lung function (1). It has therefore become essential to refer patients with severe asthma, especially those being corticosteroid-dependent, to a specialized center (2), where the management can either confirm or infirm the indication for a biologic agent, meaning after excluding difficult asthma causes, and then implement, as necessary, a progressive weaning protocol of oral corticosteroids (3). The department has been participating to a large European study that is designed to better define the criteria for (non)response to these biological treatments (4). In interstitial diseases, a personalization of the diagnostic and therapeutic approach is currently underway by integrating all the clinical, radiological, and biological patient characteristics. A good example to mention was the identification of mutations in the telomerase complex genes, with relevant therapeutic implications in terms of responses to anti-fibrotic treatments (5) and adaptation of immunosuppressive treatments in the event of lung transplantation (6). The department was and still is involved in conducting phenotyping studies of interstitial diseases complicating inflammatory rheumatism, in collaboration with the rheumatology department, along with fundamental explorations in mucosal immunology (7). In lung cancer, clinical studies conducted in 2021 were aimed at refining the positioning of anti-PD1/PD-L1 immunotherapy in non-small-cell bronchial cancer, with our department participating in some of them in its cancer center. Finally, the department remained involved in the management of COVID patients, and as a reference center for immuno-allergological reactions and contraindications to vaccines, as well (8).

### KEY WORDS

Personalized medicine, severe asthma, interstitial lung diseases, lung fibrosis, lung cancer, COVID

## SOMMAIRE

**Phénotypage des pneumopathies interstitielles diffuses : vers un traitement personnalisé**

*Antoine Froidure*

**Oncologie thoracique : la vague déferlante de l'immunothérapie poursuit sa route**

*Thierry Pieters*

## AFFILIATIONS

Service de pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc  
pôle de pneumologie, ORL et dermatologie (PNEU), Institut  
de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain

## 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

1. Graff S, Brusselle G, Hanon S, Sohy C, Dupont L, Peche R, *et al.* Anti-Interleukin-5 Therapy Is Associated with Attenuated Lung Function Decline in Severe Eosinophilic Asthma Patients from the Belgian Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep 23:S2213-2198(21)01015-1.
2. Cataldo D, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C, Schleich F *et al.* Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma.* 2021 Apr;58(4):448-458.
3. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleeker ER, Canonica GW, Gurnell M, Bourdin A. Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Apr 1;203(7):871-881.
4. Porsbjerg C, Maitland-van der Zee AH, Brusselle G, Canonica GW, Agusti A, Faner R, *et al.* 3TR: a pan-European cross-disease research consortium aimed at improving personalised biological treatment of asthma and COPD. *Eur Respir J.* 2021 Oct 21;58(4):2102168.
5. Justet A, Klay D, Porcher R, Cottin V, Ahmad K, Molina Molina M, *et al.*; OrphaLung Network. Safety and efficacy of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and carrying a telomere-related gene mutation. *Eur Respir J.* 2021 Feb 11;57(2):2003198.
6. Phillips-Houlbracq M, Mal H, Cottin V, Gauvain C, Beier F, Sicre de Fontbrune F, *et al.*; OrphaLung Network. Determinants of survival after lung transplantation in telomerase-related gene mutation carriers: A retrospective cohort. *Am J Transplant.* 2021 Dec 1. doi: 10.1111/ajt.16893.
7. Planté-Bordeneuve T, Pilette C, Froidure A. The Epithelial-Immune Crosstalk in Pulmonary Fibrosis. *Front Immunol.* 2021 May 19;12:631235.
8. Tuyls S, Van Der Brempt X, Faber M, Gadiisseur R, Dezfoulan B, Schrijvers R, Froidure A. Allergic reactions to COVID-19 vaccines: statement of the Belgian Society for Allergy and Clinical Immunology (BeLSACI). *Acta Clin Belg.* 2021 Apr 1:1-6.

## Phénotypage des pneumopathies interstitielles diffuses : vers un traitement personnalisé

Antoine Froidure

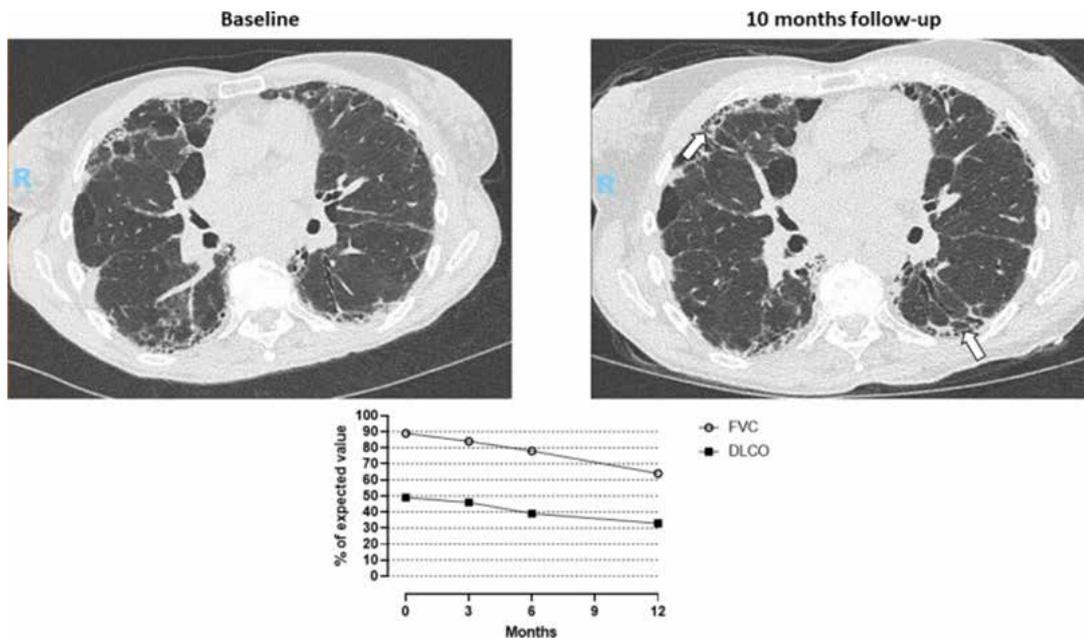
À côté de leur classification par entité nosologique, il est primordial désormais de classer les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) selon leur caractère fibrosant (ou non) et progressif (ou stable). En effet, cela détermine non seulement le pronostic mais aussi le traitement : le nintédanib, un antifibrosant largement utilisé pour traiter la fibrose pulmonaire idiopathique, a désormais démontré son efficacité dans les PID progressives et fibrosantes (PF-PID), qu'importe la cause (1).

Dès lors, nous avons voulu estimer la proportion de PF-PID dans la cohorte de patients discutés en réunion multidisciplinaire à Saint-Luc entre janvier 2017 et décembre 2019. Nous avons également déterminé la proportion de sous-types d'ILD au sein des PF-PID. Les données cliniques, les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et les images de scanner thoracique à haute résolution (HRCT) ont été examinés de manière centralisée. La fibrose était définie comme la présence de bronchectasies de traction, de réticulations avec/sans

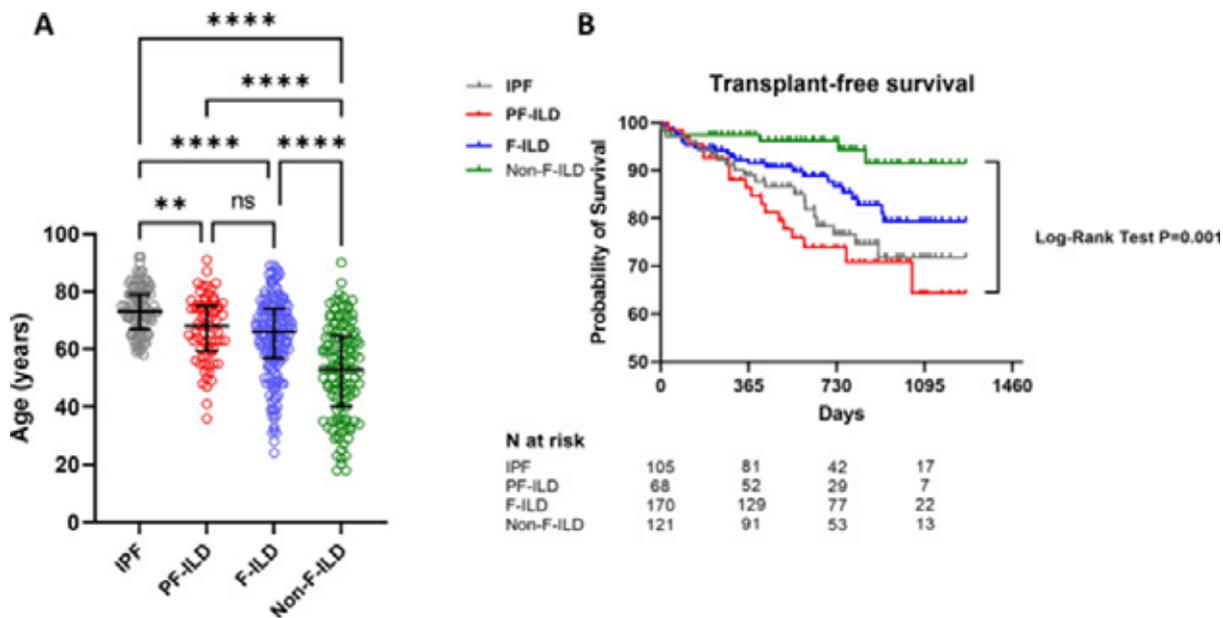
rayon de miel. La progression a été définie comme une diminution relative de la capacité vitale forcée (CVF) de  $\geq 10\%$  en  $\leq 24$  mois ou  $5\% <$  baisse de la CVF  $< 10\%$  et progression de la fibrose sur HRCT en  $\leq 24$  mois.

464 des 490 patients avec une PID discutés en DMD ont été inclus, dont 23% de FPI, 22% de PID associées à une connectivité (CTD-ILD), 13% de pneumopathies d'hypersensibilités, 10% de PID inclassifiables et 8% de sarcoïdose. La présence de signes de fibrose était fréquente (82 % des CTD-ILD, 81 % des HP, 95 % des uILD). Après revue des HRCT et des EFR, 68 patients (19% des ILD en dehors de la FPI) avaient une PF-PID selon nos critères. Les patients atteints de PF-PID étaient significativement plus âgés et leur survie était similaire à la survie de la FPI.

En conclusion, Les PF-PID représentent environ 20 % des PID en dehors de la FPI. Cette étude, publiée dans *Scientific Reports* (2), fournit une estimation de la proportion de patients qui pourraient bénéficier des antifibrosants.



Exemple de PID progressive et fibrosante : patient souffrant d'une pneumopathie d'hypersensibilité. Le contrôle de scanner à 10 mois montre la progression de la fibrose (rayon de miel – flèches blanches), tandis que les épreuves fonctionnelles se dégradent (FVC : forced vital capacity – capacité vitale forcée, DLCO : capacité de diffusion).



Facteurs cliniques associés aux PID. Le panneau A montre une différence d'âge significative entre FPI, PF-PID/F-PID et PID non fibrosantes (statistiques, ANOVA suivies du test de comparaisons multiples de Holm-Sidak. Le panneau B montre la survie sans transplantation des patients avec FPI (ligne grise), PF-PID (ligne rouge) et non-F-PID (ligne bleue) et PID non-fibrosantes (vert). Statistiques : test Log-Rank.

RÉFÉRENCES

1. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27.
2. 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.

L'année 2021 fut riche en études confirmant ou promettant les avantages de l'immunothérapie par inhibition des points de contrôle (ICI) ciblant les protéines de surfaces PD-1 ou PD-L1 dans différentes formes et à différents stades de cancers thoraciques.

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules au stade métastatique (mNSCLC) sans mutation actionnable par des thérapies ciblées, la question n'est plus de savoir si l'on ajoute une immunothérapie à la chimiothérapie (CT) mais si cette dernière est pertinente. La survie globale à 5 ans (SG) de ces cancers étaient jusqu'il y a quelques années de l'ordre de 5%. L'ICI en seconde puis en première ligne a drastiquement modifié le pronostic. Les données actualisées à 5 ans de l'étude KEYNOTE-024 ont été publiées en 2021 (1). Cette étude de phase III a enrôlé 305 patients dont les cellules tumorales exprimaient PD-L1 dans au moins 50% d'entre elles et montre une SG médiane de 26.3 mois sous pembrolizumab (un inhibiteur de PD-1) et 13.4 mois sous CT (HR=0.62) avec un taux de survie de 31.9% vs 16.3% (HR=0.50), tenant compte que 66% de les patients sous CT ont reçu une ICI en seconde ligne. Ces données modifient complètement la communication avec le patient. Un patient sur trois peut espérer une guérison. L'ICI ne modifie pas uniquement le pronostic vital. Elle améliore aussi la qualité de vie. Il est à noter que dans le cancer bronchique à petites cellules étendu, l'apport des ICI en association à la CT quoique statistiquement significative pour la survie est plus modeste conférant un avantage de survie médiane de 3 mois.

C'est donc en toute logique que l'ICI a été testée dans les stades plus précoces des NSCLC. Dans les NSCLC localement avancés (stades IIIA) non résécables, un taux de guérison plus important que dans les mNSCLC pouvait être espéré. La survie à 5 ans après radio-chimiothérapie concomitante (CCRT) n'était que de 15 à 30% selon les études. Une ICI adjuvante par durvalumab, un anti-PD-L1, pendant un an a complètement modifié le pronostic. Les données actualisées à 4 ans de l'étude de phase III PACIFIC ont été publiée en 2021 (2). La SG médiane est de 47.5 mois avec ICI versus 29.1 mois dans le groupe placebo (HR=0.71) et le taux de survie globale est de 49.6 vs 36.3%. La différence n'est significative que si l'expression de PD-L1 est d'au moins 1%. Un patient sur deux peut donc actuellement espérer une guérison.

La chirurgie reste le traitement de choix pour le cancer bronchique. Cela représente malheureusement une minorité des indications puisque la majorité des patients est diagnostiquée à un stade localement avancé ou métastatique. Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 90% pour les stades IA et chute à moins de 40% pour les stades IIIA opérables. La CT adjuvante est devenue ces 20 dernières années le traitement standard bien

que n'apportant un avantage de survie limité à 5%. L'atézolizumab, un autre inhibiteur de PD-L1 a été proposé à 507 patients atteints de NSCLC de stade II à IIIA après CT adjuvante pendant 1 an (3). Après un suivi médian de 32.2 mois, pour les patients exprimant PD-L1  $\geq 1\%$ , la survie sans récurrence (*Disease free survival* ; DFS) est significativement améliorée (HR=0.66). Ces résultats ont rapidement convaincu la FDA d'adopter ce traitement. L'EMA reste prudente et attend les résultats de survie globale. En effet, d'autres études en adjuvant faisant miroiter des survies améliorées sur base d'une DFS très avantageuses ont eu des conclusions négatives.

Pourra-t-on proposer l'ICI plus précocement encore ? Dans l'étude PACIFIC, la survie est meilleure lorsque le premier cycle d'ICI est administré endéans les 14 jours de la fin de la radiothérapie (RT). Une étude sur souris a montré que lorsque l'ICI est administrée pendant la RT la survie est meilleure que si elle administrée 7 jours après la fin de la RT. Cela conduit au développement d'essais randomisés auxquels le Groupe d'oncologie thoracique des Cliniques Universitaires Saint-Luc participe. L'étude CA20973L en fait partie. Elle compare deux bras expérimentaux (nivolumab + CCRT suivi de nivolumab, un inhibiteur de PD-1, + ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, ou nivolumab + CCRT suivi de nivolumab) au bras contrôle (CCRT suivi de durvalumab) (4). D'autres essais sont développés en néoadjuvant c-à-d avant chirurgie ou CCRT pour essayer de contrer les mécanismes de résistances à l'ICI de novo ou acquis (5).

En dehors du cancer bronchique, un grand pas a été réalisé dans le mésothéliome pleural malin (MPM). Maladie cancéreuse rare, touchant surtout les hommes, elle est favorisée le plus souvent par l'inhalation de fibres d'amiante et survient après un temps de latence de 20 à 60 ans. Son incidence rapportée à l'âge (ESR et WSR) sera stable en Belgique jusqu'en 2025 selon les estimations du Registre du Cancer (<https://kankerregister.org/default.aspx?lang=FR>). Elle est estimée à 3 et 2/100.000 habitants respectivement. Le pronostic est sombre avec une survie à 5 ans de quelques pourcents. La place de la chirurgie s'est considérablement réduite et réservée à des centres experts dans une prise en charge multimodale. La majorité des patients requiert un traitement systémique. Il y a eu peu d'avancée en 20ans depuis deux études de phase III montrant l'apport des antifolates (pemetrexed et raltitrexed) associé au cisplatine. Récemment, après des résultats encourageant en seconde ligne et au-delà, l'ICI a été testée en première ligne. L'étude de phase III Checkmate 743 a randomisé 605 MPM non résécables entre une double immunothérapie (nivolumab + ipilimumab) pendant 2 ans et la CT conventionnelle (pemetrexed-cisplatine) (6). La survie médiane a été

considérablement améliorée dans le bras expérimental (18.1 vs 14.1 mois ; HR=0.74). Après 3 ans de suivi, 23% des patients sous double immunothérapie sont en vie pour 15% avec la CT. La différence entre les deux traitements est surtout observée dans les histologies non-épithélioïdes en raison de la faible réponse notoire de ces formes à la CT. Ce traitement est devenu le traitement de référence dans les MPM non résecables.

Comme on l'a lu, en oncologie thoracique, chaque année apporte son lot de nouvelles modalités thérapeutiques qui modifient notre pratique. L'immunothérapie ne s'arrête pas au blocage des interactions PD1/PD-L1. D'autres cibles immunitaires sont en développement en phase 2 ou 3 (TIGIT, LAG3, ...) qui offrent de belles perspectives à nos patients.

## RÉFÉRENCES

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, *et al.* Five-Year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 tumor proportion  $\geq 50$ . *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 : 2339-2349.
2. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata , Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste J *et al.* Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 ; 16 : 860-867.
3. Felip E, Altarki N ,Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, *et al.* Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 ; 398 : 1344-1357.
4. A Study of Nivolumab and Ipilimumab in Untreated Participants With Stage 3 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) That is Unable or Not Planned to be Removed by Surgery (CheckMate73L). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04026412>.
5. Topalian S, Taube J, Pardoll D. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science.* 2020 ; 367 : eaax0182. doi: 10.1126/science.aax0182.
6. Baas P, Scherpereel A, Nowak A, Fujimoto N, Peters, S, Tasao A, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (Checkmate 743) : a multicenter, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 ; 3

**NOUVEAU**  
ADD ON

## DANS LA LUTTE CONTRE UN LDL-C ÉLEVÉ, AJOUTEZ POUR RÉDUIRE



Malgré le traitement par les thérapies hypolipémiantes disponibles, jusqu'à 80 % des patients n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019.<sup>1-3</sup>

**NILEMDO**<sup>®</sup> et **NUSTENDI**<sup>®</sup> sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin. \*<sup>4,5</sup>

**NILEMDO**<sup>®</sup> apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**.<sup>\*\*6-9</sup>

**NUSTENDI**<sup>®</sup> apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 38 %**.<sup>††10</sup>

De plus, dans les études cliniques, **NILEMDO**<sup>®</sup> et **NUSTENDI**<sup>®</sup> ont généralement été bien tolérés.<sup>4,5</sup>

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez **NILEMDO**<sup>®</sup> ou **NUSTENDI**<sup>®</sup> en une prise orale journalière.

**NILEMDO**<sup>®</sup> ▼  
(acide bempédoïque)

**NUSTENDI**<sup>®</sup> ▼  
(acide bempédoïque et ézétimibe)

**Add on to take back control**

 **Daiichi-Sankyo**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

\* L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque **NILEMDO**<sup>®</sup>/**NUSTENDI**<sup>®</sup> est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg (ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels).<sup>4,5</sup>

\*\*vs placebo en plus des statines à des doses maximales tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.<sup>6</sup> Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.<sup>7,9</sup>

†vs placebo en plus des statines maximale tolérées.<sup>10</sup>

**RÉFÉRENCES** : 1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020 ; 41(1) : 111-188. 2. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018 ; 107 : 380-388. 3. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019 ; 26(8) : 824-835. 4. **NILEMDO**<sup>®</sup>. Summary of Product Characteristics. 5. **NUSTENDI**<sup>®</sup>. Summary of Product Characteristics. 6. Goldberg AC et al. JAMA. 2019 ; 322(18) : 1780-1788 (Supplementary Material). 7. Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019 ; 8 : e011662. 8. Ray KK et al. N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1022-1032. 9. Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018 ; 277 : 195-203. 10. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 ; 27(6) : 593-603. EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité

**NILEMDO** Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

**Dénomination du médicament : NILEMDO** 180 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque. **Excipients à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques :** **NILEMDO** est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; - en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) ou - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose recommandée de **NILEMDO** est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NILEMDO** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : **Patients âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). **Patients atteints d'une insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque **NILEMDO** est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). **Patients présentant une insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.4 du RCP). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de **NILEMDO** chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP) - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Le profil de sécurité de l'acide bempédicoïque a été étudié dans 4 études cliniques contrôlées de phase 3 (N-3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines (2 études ; n=3 008) et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses (2 études ; n=613). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédicoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), la douleur aux extrémités (3,1 %) et l'anémie (2,5 %). D'avantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0 %) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. **Récapitulatif des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés suite à la prise d'acide bempédicoïque sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/10 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie : fréquent - Diminution des taux d'hémoglobine ; peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte : fréquent - Hyperuricémie : fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase : fréquent - Augmentation des taux d'alanine aminotransférase : peu fréquent - Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique : peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Extrémités douloureuses : fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Créatinine sanguine augmentée : peu fréquent - Urée sanguine augmentée : peu fréquent - Débit de filtration glomérulaire diminué : peu fréquent. "L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin". **Description de certains effets indésirables :** Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédicoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Augmentation des taux sériques d'acide urique : Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP). Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL (4,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédicoïque à la 12<sup>e</sup> semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4 du RCP). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Il a été démontré que l'acide bempédicoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL (4,5 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observés sous acide bempédicoïque à la 12<sup>e</sup> semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observées peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédicoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NILEMDO**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Diminution des taux d'hémoglobine : Des diminutions des taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. **Patients âgés :** Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédicoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boite Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adra@afmps.be](mailto:adra@afmps.be) - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto: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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) - Lien pour le formulaire : <https://guichetpublic.lu/fr/entreprises/etablissements/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>, Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/20/1425. **Date de mise à jour du texte :** 12/2020. **Médicament soumis à prescription médicale.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NUSTENDI** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : **Patients âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). **Patients atteints d'une insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédicoïque. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque **NUSTENDI** est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). **Patients présentant une insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Le traitement par **NUSTENDI** n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets indésirables liés à l'exposition accrue à l'ézétimibe (voir rubrique 4.4 du RCP). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de **NUSTENDI** chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP) - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP) :** L'administration conjointe de **NUSTENDI** et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. En cas d'administration concomitante de **NUSTENDI** avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0 %) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. **Récapitulatif des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés suite à la prise de **NUSTENDI** sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/10 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédicoïque ou d'ézétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour **NUSTENDI**. **Effets indésirables observés sous NUSTENDI :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie, Diminution des taux d'hémoglobine - Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperuricémie - Fréquent. Perte d'appétit - Fréquent. Affections du système nerveux : Etourdissements, Maux de tête - Fréquent. Affections vasculaires : Hypertension - Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux - Fréquent. Affections gastro-intestinales : Constipation, Diarrhée, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique - Fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleur dans les extrémités, Arthralgie - Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation de la créatininémie - Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue, Asthénie - Fréquent. **Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédicoïque :** Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase - Fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase - Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine, Réduction du taux de filtration glomérulaire - Peu fréquent. **Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Thrombocytopénie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques : Dépression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux : Parésie - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent. Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite, Cholécystite, Cholestyrase - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit - Peu fréquent. Érythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquent ; Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques, Douleurs, Œdème périphérique - Peu fréquent. "L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation des taux d'acide urique". Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. "Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine". **Description de certains effets indésirables :** Augmentation des taux sériques d'acide urique : **NUSTENDI** augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédicoïque (voir rubrique 4.5 du RCP). Une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL (5,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous **NUSTENDI** à la 12<sup>e</sup> semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous **NUSTENDI**. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédicoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN (voir rubrique 4.4 du RCP). Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : **NUSTENDI** augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous **NUSTENDI** à la 12<sup>e</sup> semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observées peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédicoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NUSTENDI**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux sériques de créatinine et des taux d'azote uréique sanguin : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT et/ou ALAT) ont été observées avec l'acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutive (≥ 3x ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédicoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance - Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boite Postale 97, 1000 Bruxelles/Madou - Site Internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adra@afmps.be](mailto:adra@afmps.be) - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto: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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) - Lien pour le formulaire : <https://guichetpublic.lu/fr/entreprises/etablissements/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>, Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/20/1424. **Date de mise à jour du texte :** 02/2021. **Médicament soumis à prescription médicale.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

**NUSTENDI** Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

**Dénomination du médicament : NUSTENDI** 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque et 10 mg d'ézétimibe. **Excipients à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques :** **NUSTENDI** est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; - en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimibe (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) ; - en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ézétimibe seul ; - chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédicoïque et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose recommandée de **NUSTENDI** est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires : L'administration de **NUSTENDI** doit

Description	Code CNK	Prix grossiste	Prix pharmacien	Prix public TVAC	Remboursement
<b>NILEMDO</b> (acide bempédicoïque) 180mg 28 tabs	4265-112	77 €	79,57 €	93,92 €	80%
<b>NILEMDO</b> (acide bempédicoïque) 180mg 98 tabs	4265-096	215,6 €	219,42 €	245,56 €	80%
<b>NUSTENDI</b> (acide bempédicoïque et ézétimibe) 180mg/10mg 28 tabs	4265-120	83,72 €	86,35 €	101,26 €	80%
<b>NUSTENDI</b> (acide bempédicoïque et ézétimibe) 180mg/10mg 98 tabs	4265-138	234,42 €	238,41 €	266,16 €	80%

# INNOVATIONS 2021 EN PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

Faisant face aux multiples retentissements de la crise pandémique au niveau de la santé mentale des jeunes patients et de leur entourage, nous avons maintenu notre créativité au sein du Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile des Cliniques. Dans le cadre de cette contribution, nous mettons en exergue deux axes pour cette année 2021, le premier concerne une activité clinique spécifique s'appuyant sur la multidisciplinarité et mettant en exergue les volets de prévention, de sensibilisation, de préparation, d'adaptation ; le second implique le domaine de l'enseignement dans une matière aussi complexe que redoutée.

*Francoise Poncin<sup>1</sup>, Anne Wintgens<sup>2</sup>, Emmanuel de Becker<sup>3</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Angoisse, autisme, prévention, formation, maltraitance, soins

## Innovations in the psychiatry service for children and adolescents

Facing the multiple repercussions of the pandemic crisis in terms of young patients' and their entourage's mental health, we have maintained our creativity within the psychiatric service for children and adolescents of our clinics. As part of this contribution, we have highlighted two axes for the past year 2021, the first concerning a specific clinical activity based on multi-disciplinarity, with emphasis made on the aspects of prevention, awareness, preparation, and adaptation; the second involved the field of teaching in a domain as complex as it is feared.

### KEY WORDS

Anguish, autism, care, prevention, formation, ill treatment

## SOMMAIRE

**Soins somatiques des enfants et adolescents présentant un trouble du spectre autistique : prévention, sensibilisation, préparation, adaptation**

**Le volet de l'enseignement**

## AFFILIATIONS

1. Logopède aux Cliniques universitaires Saint-Luc.
2. Psychiatre Infanto-Juvénile, chef de clinique aux Cliniques universitaires Saint-Luc.
3. Chef du service de psychiatrie Infanto-Juvénile des Cliniques universitaires Saint-Luc

## CORRESPONDANCE

Pr. Emmanuel de Becker  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Psychiatrie Infanto-Juvénile  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
emmanuel.debecker@uclouvain.be

## POUR INTRODUIRE

Comme nous l'avons souligné précédemment, cette trop longue crise pandémique rappelle combien il est indispensable de prendre soin des trois piliers inhérents au bien-être du sujet humain. À côté de la santé physique, les éléments de santé mentale incluant le rapport à soi et aux autres ainsi que les facteurs d'ordre socio-économique constituent des paramètres tout aussi vitaux. Les deux années qui viennent de s'écouler ont révélé les problématiques psychiques des jeunes quand elles ne les ont pas amplifiées. Le nombre de passages à l'acte suicidaire, de décompensations anxieuses, de perturbations graves des conduites alimentaires,... a explosé, tous réseaux de soins confondus (1). La saturation de ceux-ci, préexistante rappelons-le, est aujourd'hui proche du point de rupture. De nombreuses heures de négociation sont d'ailleurs indispensables pour ré-orienter un jeune se présentant aux urgences psychiatriques et nécessitant un lieu de soins adapté et contenant. Les échanges au sein des réseaux perdent de leur flexibilité, se rigidifient, traduisant une tendance des différents professionnels à vouloir se protéger. À ce propos, la perte

de l'humour dans les contacts entre cliniciens révèle cet état de fait. Ce ne sont malheureusement pas les quelques mesures de soutien budgétaire complémentaire qui pourront endiguer l'ampleur des problématiques rencontrées et les besoins de réponses structurées dans la crise et l'urgence. Par ailleurs, la crise pandémique et ses mesures sanitaires ont perturbé les équilibres psychiques et relationnels fragiles et plongé en conséquence certains systèmes dans la violence conjugale et dans la maltraitance infanto-juvénile (2).

Faisant face aux multiples retentissements de la crise pandémique au niveau de la santé mentale des jeunes patients et de leur entourage, notre Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile a maintenu sa réactivité et sa créativité. Dans le cadre de cette contribution, nous mettons en lumière deux axes pour cette année 2021, le premier concerne une activité clinique spécifique s'appuyant sur la multidisciplinarité, le second implique le volet de l'enseignement dans une matière aussi complexe que redoutée.

## Soins somatiques des enfants et adolescents présentant un trouble du spectre autistique : prévention, sensibilisation, préparation, adaptation

Les soins médicaux et l'hospitalisation d'un enfant ou d'un adolescent avec un trouble du spectre autistique (TSA) sont souvent une source de stress intense pour lui-même, pour ses parents et pour les équipes médicales et paramédicales. Ce stress est notamment généré par l'hypersensibilité sensorielle, la confrontation à des stimuli sensoriels inhabituels (odeur, luminosité, bruits des appareils, etc.), un lieu inconnu, des changements dans leurs routines quotidiennes, des difficultés à localiser et à décrire la douleur, leur manque de compréhension des consignes et de la situation et plus généralement leur difficulté à communiquer. Cette confrontation à autant d'inconnues engendre des troubles du comportement chez la plupart des enfants et adolescents avec TSA. Ces expériences négatives peuvent susciter des appréhensions de la part des équipes médicales et paramédicales par manque d'information quant au mode de pensée de ces personnes et à leurs ressources. L'étude de Will & Al. (2013) (3) a révélé que les soignants ne se sentaient globalement pas préparés pour prodiguer des soins aux patients atteints de TSA et désiraient être mieux formés à ce type de troubles. Certaines conclusions (4) soutiennent que, si soignants et patient se comprennent, les soins se

déroulent dans un climat plus serein et sont dès lors plus efficaces.

Nous avons eu la chance d'obtenir une subvention de la Fondation Saint-Luc et les Projets d'Eléonore afin d'évaluer les besoins de certaines équipes des Cliniques universitaires Saint-Luc qui sont susceptibles de prendre en charge des enfants ou des adolescents avec un TSA. Nous avons pris le temps de nous alimenter de la littérature scientifique, des expériences menées à l'étranger et des outils existant.

Etant donné le contexte sanitaire compliqué, les rencontres avec les équipes de différents Services des Cliniques universitaires Saint-Luc n'ont pu se dérouler tel qu'espéré. Toutefois, les témoignages des expériences individuelles et multidisciplinaires de l'hôpital de jour pédopsychiatrique (le Kapp) et de plusieurs professionnels attachés à différents Services nous ont enrichies et guidées. Ceux des parents et l'analyse des accompagnements d'enfants présentant un TSA lors de consultations ou d'hospitalisations ont aussi participé à affiner et à réadapter nos méthodes de recherche et notre pratique.

Ces apports ont articulé notre projet autour de 3 axes essentiels :

1. Sensibilisation à la prévention et aux soins à l'attention des familles ;
2. Sensibilisation au TSA spécifiquement pour les professionnels de la santé ;
3. Création de boîtes à outils pour les Services sélectionnés et les familles.

Le TSA est un trouble neurodéveloppemental souvent associé à d'autres troubles neurodéveloppementaux (trouble du langage, trouble du développement intellectuel, déficit attentionnel...) à des troubles sensoriels, à des troubles psychopathologiques tels l'anxiété, la dépression ou les TOC, de même qu'à des troubles neurologiques tels l'épilepsie, les problèmes neuromoteurs...(5). Les enfants avec TSA ont des besoins en soins somatiques, qui ne sont pas toujours bien identifiables, de par leur sensibilité particulière à la douleur et leur difficulté majeure à communiquer. La douleur de l'enfant avec TSA peut être à l'origine de troubles du comportement, crises de colère, agitation, agressivité, automutilation, trouble du sommeil... Il est donc essentiel de pouvoir identifier cette douleur et y remédier au plus vite. Toutefois, l'identification de cette douleur n'est pas toujours évidente. Parmi les étiologies les plus fréquentes, soulignons les troubles digestifs (constipation, reflux gastro-œsophagien, ...) plus fréquents que dans la population d'enfants en général ; les problèmes dentaires faisant suite au manque d'hygiène bucco-dentaire et à une sélectivité alimentaire (caries, abcès, ...) ; les crises d'épilepsie qui peuvent engendrer un mal-être, des maux de tête, ....

La prise en charge de ces jeunes avec TSA s'avère complexe en raison de leurs particularités. Les parents soulignent leurs difficultés à accéder aux soins somatiques pour leurs enfants avec TSA. Le manque d'habiletés sociales, les expériences négatives et le manque de connaissance du mode de fonctionnement autistique par les professionnels amènent régulièrement les parents à renoncer aux soins somatiques, ce qui ne fait qu'aggraver la problématique.

Les différents témoignages récoltés dans le cadre de nos investigations corroborent avec la littérature sur le sujet. Parmi les points mis en évidence, nous retenons l'importance de collaborer avec les parents (6,7), la nécessité de changements et d'adaptation de l'environnement de soins avec notamment l'utilisation de supports visuels et la proposition d'outils et d'interventions (8). Au-delà de la sensibilisation des soignants à la problématique autistique, nous nous sommes vite rendues compte qu'un travail essentiel doit être fait en amont avec les parents et le jeune.

Un volet tout particulier doit être consacré dès le plus jeune âge à la prévention à la santé et aux soins somatiques. Cette prévention doit pouvoir permettre de sensibiliser les parents à l'importance de la prise en charge somatique, en insistant sur la nécessité d'avoir un médecin traitant ou un

pédiatre qui suit l'évolution de l'enfant. Une consultation régulière chez le médecin traitant peut permettre à l'enfant d'approprier le cabinet médical et de faire une visite dans un contexte non douloureux, faire une « consultation blanche ». Le concept d'habituation avec des mises en situations préalables permet de mieux appréhender les soins (9). Ces enfants avec TSA étant particulièrement réceptifs aux supports visuels, préparer les consultations à l'aide de livres, de jeux, de vidéos (travailler par le Vidéo modeling ou la modélisation par la vidéo qui incite à l'imitation avec notamment l'accompagnement de chansons...) permet à l'enfant d'appréhender les soins dans des conditions plus familières (par exemple, entraîner l'enfant avec un brassard pour pouvoir lui prendre la tension). Une expérience de familiarisation aux soins est actuellement en cours de mise en place avec les jeunes enfants hospitalisés au Kapp et l'équipe de pédodontie des Cliniques. Il semble également essentiel d'investir dès le plus jeune âge les particularités sensorielles selon différentes méthodes d'intervention : adaptative (aménagement de l'environnement et adaptation sociale), rééducative (désensibilisation sensorielle par un/e kinésithérapeute, un/e logopède...) ou thérapeutique (thérapie comportementale, intégration sensorielle).

Une attention spécifique doit également être portée aux enfants et adolescents avec TSA qui ont de bonnes ressources langagières et intellectuelles. En effet, ces jeunes peuvent manifester des crises d'angoisse importantes dans un environnement qui leur est peu familier, leur rigidité de pensée et leurs sensibilités sensorielles particulières les amènent à avoir bons nombres d'exigences qui peuvent passer pour des caprices ou pour une mauvaise éducation, mais qui ne servent en soi qu'à tenter de diminuer les sources d'angoisse. Des supports visuels, de même que des agendas ou repères temporels anticipant les différentes séquences du déroulement des soins peuvent être d'un grand soutien pour le jeune.

Beaucoup d'éléments sont déjà pris en compte par le personnel soignant bienveillant vis-à-vis des enfants et de leurs parents, beaucoup d'outils ont été testés. Toutefois certaines difficultés persistent par la manque de travail en amont, par le manque de formation, de compréhension du TSA et surtout le manque de temps parmi les exigences hospitalières. Nous pensons qu'il serait intéressant de bénéficier d'une personne ressource au sein de l'institution, qui pourrait jouer ce rôle d'interface entre les différents intervenants, qui pourrait collaborer avec les équipes de psychiatrie de liaison implantées dans les Services. Suite à ces échanges, les psychologues de liaison se montrent davantage proactives en terme de préparation, de sensibilisation et de soutien à la communication. Nous finalisons également un carnet de l'enfant pour favoriser la communication entre les parents et les soignants en y inscrivant les informations importantes sur l'enfant: ses moyens d'expressions, ses moyens de compréhension, son profil sensoriel, ses intérêts, ses routines, ses forces et qualités, ses peurs (blouse blanche), ses difficultés

(attendre, se laisser toucher, le bruit...), ses astuces pour se relaxer...

Il est important de souligner que les stratégies mises en place pour les enfants avec TSA telles par exemple les vidéos du déroulement de certains soins peuvent également être d'excellents outils pour tous les enfants et notamment ceux qui éprouvent de l'anxiété par rapport aux soins.

Dans le cadre de ce projet, nous souhaitons encore finaliser :

- une « boîte à outils » pour les Services contenant des fiches synthétiques, des photographies/ dessins reprenant le déroulement des soins et des hospitalisations ainsi que des jouets sensoriels, des images et personnages miniatures permettant un apaisement ;
- une « boîte à outils » pour les familles contenant les photographies/ dessins reprenant le déroulement des soins et des hospitalisations ainsi que des références de jeux, de vidéos et de livres pour la sensibilisation et la préparation ;
- un carnet de l'enfant pour la communication entre parents et professionnels ;

- une à deux vidéos permettant la préparation de certains soins.

Ce projet confirme l'importance de la prévention, de la préparation aux soins et de la communication entre les familles et les soignants. Tout au long de nos travaux, nous avons œuvré pour trouver des réponses adaptées aux besoins mais aussi aux « limites » du terrain. Cette expérience positive pourrait améliorer en partie la prise en charge de ces patients particuliers dans le cadre des soins médicaux et le soutien aux équipes médicales et paramédicales. Nous prévoyons des séances de sensibilisation pour les familles mais aussi pour les professionnels dans le courant de l'année 2022.

Nous remercions la Fondation Saint-Luc, les Projets d'Éléonore, plus particulièrement Mme Gwenaëlle Ansieau et tous les donateurs. Ils rendent possible la concrétisation de ce projet. Nous remercions également les médecins et autres professionnels de la santé de nos Cliniques universitaires Saint-Luc avec qui nous avons pu échanger et ainsi affiner notre projet grâce à leurs expertises et expériences afin de le rendre pertinent et praticable pour chaque acteur concerné (patients, familles, médecins, personnel paramédical,...).

## Le volet de l'enseignement

Cette année a vu se concrétiser un projet mûri de longue date dans le Service : la création d'un certificat inter-Universités centré sur la sensibilisation à la clinique des maltraitances infanto-juvéniles. Il s'intitule *approche multidisciplinaire des maltraitances infanto-juvéniles* et prend son origine dans l'expertise de l'équipe SOS-Enfants des Cliniques.

Rappelons que le décret relatif à l'Aide aux enfants victimes de maltraitance du 12 mai 2004 précise dans son article 11 que *chaque équipe doit être composée au minimum des fonctions suivantes de : 1° docteur en médecine générale ou spécialisé en pédiatrie; 2° docteur en médecine spécialisé en pédopsychiatrie ou un docteur en médecine spécialisé en psychiatrie de l'adulte; 3° licencié en droit; 4° assistant social; 5° licencié en psychologie clinique; 6° secrétaire administratif; 7° coordinateur. La composition pluridisciplinaire de l'équipe doit garantir une approche médicale, psychiatrique, psychologique, sociale et juridique de toute situation.*

Les articles 9 et 10 du même décret définissent les missions des équipes SOS Enfants : 1° d'assurer la prévention

*individuelle et le traitement des situations de maltraitance d'initiative ou lorsque l'intervention est sollicitée par toute personne, institution ou service ou lorsque l'intervention est demandée par le conseiller de l'aide à la jeunesse en référence à l'article 36, § 3, du décret du 4 mars 1991 ou par le directeur en application d'une décision judiciaire en vertu de l'article 38 du décret du 4 mars 1991 relatif à l'aide à la jeunesse; 2° d'établir un bilan pluridisciplinaire de la situation de l'enfant et de sa situation dans son milieu familial de vie; 3° de veiller à apporter une aide appropriée à l'enfant victime ou en situation de risque de maltraitance; pour ce faire, les équipes apportent une aide à son milieu familial de vie, en créant si nécessaire des synergies avec le réseau socio-médico-psychologique, sauf si cela porte atteinte à l'intérêt de l'enfant; 4° d'établir toute collaboration utile, et plus particulièrement avec les travailleurs médico-sociaux de l'Office, les conseillers et les directeurs; 5° d'apporter leur collaboration à l'Office, aux services du Gouvernement de la Communauté française et aux CAAJ pour l'organisation de campagnes de prévention et d'information et pour la formation des intervenants professionnels en matière de maltraitance d'enfants; 6°*

*de faire progresser les connaissances scientifiques par des publications, conférences, formations, journées d'études à destination des intervenants. Le Gouvernement approuve les modalités de collaboration visées aux 1° et 4°. A titre complémentaire, les équipes SOS Enfants peuvent développer des actions spécifiques afin de répondre à des problématiques nouvelles telles que : - l'aide préventive aux futurs parents dont le milieu ou le comportement engendre un risque de maltraitance pour l'enfant à naître par le développement d'actions en réseau; - la prise en charge thérapeutique des mineurs d'âge auteurs d'infractions à caractère sexuel.*

Depuis plus de 35 ans, notre équipe SOS-Enfants est soucieuse de participer activement au progrès des connaissances scientifiques et entre autres à leur transmission. C'est dans cette perspective que s'est élaboré ce certificat inter-Universités qui connaît sa première édition au cours de cette année académique 2021-2022. Abordons les grandes lignes de celui-ci.

Qu'elle soit intra ou extra-familiale, de nature physique, sexuelle, psychologique, la maltraitance sur enfants et adolescents demeure une problématique complexe impliquant les domaines individuels, familiaux, collectifs, sociétaux. En écho, sa compréhension et sa prise en charge demandent une considération rigoureuse des niveaux social, juridique, psychologique, médical de chaque situation. La finalité première de ce certificat est de sensibiliser et de former les professionnels confrontés à ces questions/problématiques complexes qu'ils soient travailleurs sociaux, psychologues, thérapeutes, médecins... intervenant dans le domaine médico-psycho-social avec des enfants et des adolescents. Soulignons que ces situations, fréquentes, sont particulièrement confrontantes d'autant que les réponses du « terrain » et des divers cadres d'intervention possibles sont multiples. 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 de malaise pour le professionnel (10).

Mettant en commun leurs compétences, cinq Universités (à travers les Facultés de Droit [Namur], de Psychologie [Liège et Mons], de Médecine [UCL et ULB]) ont construit un programme de certificat original (12 crédits). Celui-ci propose une formation s'appuyant d'une part sur l'expertise d'enseignants spécialisés dans les domaines de la traumatologie, de la victimologie, de la psychopathologie, et d'autre part sur l'expérience de cliniciens issus des équipes SOS-Enfants. Ainsi, enseignants, chercheurs, cliniciens ont acquis des savoirs, savoir-faire et savoir-être complémentaires, qui se traduisent entre autres à travers des publications scientifiques montrant la pertinence d'une approche multidisciplinaire de ces problématiques complexes. Différentes sources théorico-cliniques existent dans ce domaine ainsi que de nombreux témoignages et essais. En conséquence, nous veillons à dispenser une formation cohérente afin que les étudiants bénéficient de lignes de recommandation, de repères valables pour

les aider dans leurs pratiques. Ainsi, assurée à la fois par des académiques et des cliniciens expérimentés dans le domaine des maltraitances infantiles, cette formation ouvre sur de multiples aspects du droit, du sociétal, de la santé physique et mentale ainsi que de la psychiatrie.

Initiée et coordonnée par notre équipe SOS-Enfants, la formation repose sur dix journées se déroulant sur le site de Saint-Luc. Les différents volets explorés comportent de manière non exhaustive :

- Le contexte socio-juridique : nous (re)- précisons le cadre des droits et des devoirs de tout citoyen et professionnel. Encore aujourd'hui, il n'est guère aisé de se retrouver dans les méandres du paysage médico-psycho-social quand on est confronté à une suspicion de maltraitance pour définir une éventuelle intervention quelle qu'elle soit. Entre soins, aide, protection voire répression, il y a lieu de définir quelques repères soutenant le professionnel dans sa pratique. Concrètement, nous abordons les principales instances et structures susceptibles d'intervenir, avec leur logique, missions spécifiques et fonctions.
- Le champ social : si les dynamiques maltraitantes ne font aucune distinction fondée sur la nationalité, l'ethnie, le genre ou l'âge, il s'avère utile et nécessaire de considérer quelques éléments d'ordre social. Des facteurs de vulnérabilité, de fragilité, sur les plans individuels et familiaux, et d'autres dits de protection sont à analyser. Par ailleurs, des données liées à l'histoire, au contexte dans sa globalité, des protagonistes concernés sont susceptibles d'aider le professionnel à saisir les tenants et aboutissants de l'inadéquation constatée. L'approche de la configuration, de la constellation du système d'appartenance du mineur d'âge maltraité est tout aussi importante à réaliser.
- Les aspects psychologiques : de nombreux éléments sont à considérer tant au niveau individuel que relationnel. Il y a lieu d'envisager les impacts de la maltraitance, quelle que soit sa forme, sur le mineur d'âge au niveau de son fonctionnement cognitif, affectif et relationnel (11). Différents paramètres interviennent tant sur le plan développemental qu'au niveau de la sphère émotionnelle. Sans être exhaustifs, nous sommes attentifs à mettre en exergue certains tests qui participent à la compréhension des faits allégués ou suspectés ainsi que d'autres qui aident à l'approche des fonctionnements psychiques aussi bien des mineurs d'âge que des adultes concernés. Il s'agit également de développer les volets de l'intervention qui consistent à accueillir, évaluer, accompagner. Des notions comme celles de victimisation, de résilience, de trauma, de stress... sont abordées. En complément, les dynamiques relationnelles au sein de la famille ainsi qu'au niveau de l'enveloppe partenariale seront également discutées. Si nous abordons les questions

liées à la maltraitance par le prisme de la victime, nous discutons aussi des aspects du mineur d'âge auteur d'inadéquations (infractions) entre autres dans le domaine sexuel.

- Le volet pédiatrique : des repères médicaux sont présentés afin de familiariser un minimum le professionnel confronté aux situations de maltraitances, aux présentations pédiatriques les plus fréquentes. Il s'agit d'être attentifs à certaines données et indices cliniques. Soulignons combien l'enfant ou l'adolescent évoque certaines interrogations voire des appréhensions spécifiques quant au fonctionnement de son corps. De plus, la rencontre pédiatrique peut participer à la ré-humanisation d'un corps blessé, en répondant de manière claire, concrète aux questions de la jeune victime vivant le cas échéant une angoisse extrême.
- Les composantes (pédo)-psychiatriques : on ne peut négliger d'une part les retombées psychopathologiques et d'autre part les éléments psychiatriques à l'œuvre dans les processus maltraitants. Ainsi, nombre de situations de maltraitance prennent place dans des fonctionnements parentaux et familiaux perturbés (12). Du côté de la jeune victime, il n'est pas rare d'observer de la souffrance se traduisant par l'expression de symptomatologies psychiatriques. Il est alors pertinent de parcourir les principaux tableaux rencontrés dans le décours des maltraitances, en parcourant des notions comme les troubles anxio-dépressifs, la « folie à deux », le PTSD, le SMPP... Tant l'abord diagnostique que les pistes thérapeutiques sont exposés.

Ces volets déclinent une logique longitudinale montrant toute la pertinence de l'exploration minutieuse, rigoureuse de la complexité de chaque cas de figure dans ses différentes composantes. Cette logique s'articule nécessairement à une autre qui se conçoit de manière transversale, à travers un processus temporel déterminé. Ainsi, l'intervention est scandée par trois temps successifs. Le premier (le temps de l'analyse préalable) vise à définir et à comprendre dans quel contexte une demande émerge,

les attentes explicites et implicites, les enjeux énoncés et camouflés,... Il y a lieu également de déterminer le cadre de l'intervention ainsi que le degré d'urgence et de danger sans négliger les éventuels soins à apporter entre autres aux personnes vulnérables. Sitôt que le cadre est défini, qu'il soit basé sur un accord à l'amiable, négocié ou contraint, la phase de l'évaluation se met en place. Sans se substituer aux personnes éventuellement chargées d'un devoir d'enquête, il s'avère utile d'appréhender la réalité vécue par l'enfant ou l'adolescent, ceci pour le rencontrer dans sa subjectivité et les retentissements de l'événement traumatique (13). Les modalités de rencontre sont présentées que ce soit sur le plan de la crédibilité de l'allégation ou celui du fonctionnement psychique et relationnel. En fonction des points d'attention et des recommandations qui ont émergé au cours de l'évaluation, un accompagnement thérapeutique s'étayant sur plusieurs axes qu'ils soient individuel, familial ou contextuel est réalisé, la notion d'enveloppe partenariale étant ici centrale.

Composée de différents modules, la formation se conçoit sur une méthodologie de type « matriochkas », c'est-à-dire par l'intégration progressive, évolutive. Dans un premier temps, le programme expose les principaux volets de la clinique des maltraitances infanto-juvéniles pour ensuite montrer et développer un parcours de prise en charge complexe depuis la révélation (ou la suspicion, l'observation, ...) de faits d'inadéquation (« situation inquiétante ») jusqu'à la phase de traitement spécialisé. La perspective vise à amener l'étudiant à mobiliser, à appréhender ses acquis afin de mettre en place des attitudes sereines et adaptées à l'égard des protagonistes concernés. Ainsi, sitôt replongé dans son contexte professionnel personnel, il pourra accueillir et accompagner de manière juste et la plus efficace possible l'enfant, l'adolescent et son entourage socio-familial.

En janvier 2022, le groupe compte 27 participants dont des psychologues, des criminologues, des juristes, des assistants sociaux, des pédiatres (issus principalement de la province de Liège). Le succès rencontré permet de déjà concevoir d'autres éditions.

## RÉFÉRENCES

1. Rodriguez C-M, Lee S-J, Paxton Ward K, F- Pu D, The Perfect Storm: Hidden Risk of Child Maltreatment During the Covid-19 Pandemic May 2021 *Child Maltreatment* 26(2):139-151nDOI:10.1177/1077559520982066
2. de Becker E. Covid-19 et maltraitance infanto-juvénile, *Neurone* Vol. 25, no.8, p. 21-27 (2020)
3. Will, D., Barnfather, J., & Lesley, M. (2013). Sel-perceived Autism competency of primary care Nurse Practioners. *The Journal for Nurse Practioners*, 9 (6), 350-355.
4. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles de l'ANESM, 2010 et de la Haute autorité de santé, 2010.
5. Étude sur l'accès aux soins somatiques des personnes avec TSA. Bordeaux : CREAls Nouvelle-Aquitaine, 2017, 75 p.15
6. Morris R, Greenblatt A, Saini M. Healthcare Providers' Experiences with Autism : A Scoping Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2019; 49(6): 2374-2388.
7. Corsano P, Cinotti M, Guidotti L. Paediatric nurses' knowledge and experience of autism spectrum disorders : An Italian survey. *Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community*, 2020; 24(3), 486-495.
8. Kouo JL, Kouo TS. A Scoping Review of Targeted Interventions and Training to Facilitate Medical Encounters for School-Aged Patients with an Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.2020 ;
9. Descrettes V, Boissel L, Vasselin I. *et al.*, « Troubles du spectre de l'autisme et simulation : un outil au service du soin », *Enfances & Psy*. 2018 ; 4 (N° 80) : 152-156.
10. de Becker E, Drachman M. Pandémie, crise sanitaire, maltraitance infanto-juvénile. *L'observatoire*. 201 ; 105, (Janvier) : 73-77
11. Melmer MN, Gutovitz S. Child Sexual Abuse And Neglect. 2021 Sep 1. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29262093.*
12. Gonzalez D, Bethencourt Mirabal A, McCall JD. Child Abuse and Neglect. 2021 Jul 10. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29083602.*
13. Harmer B, Lee S, Duong TVH, Saadabadi A. Suicidal Ideation. 2021 Aug 6. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 33351435.*

# INNOVATIONS 2021 EN RADIOTHÉRAPIE

Bien que souvent méconnue, la radiothérapie est un traitement local du cancer proposé à près de la moitié des patients dans leur parcours oncologique.

Pour être sûre et efficace, la radiothérapie requiert une extrême précision lors de la délivrance de la dose afin de détruire la tumeur, tout en limitant au maximum l'exposition des organes avoisinants et les toxicités potentielles du traitement.

Dans sa quête incessante de précision, le service de radiothérapie des cliniques universitaires Saint-Luc a bénéficié en 2021 d'innovations technologiques majeures, qui ont révolutionné la prise en charge de nos patients.

Ainsi, le service s'est équipé de l'accélérateur **Ethos®**, une première en Belgique, offrant une solution de **radiothérapie adaptative** asservie à l'**intelligence artificielle**. Cette nouvelle thérapie permet d'adapter automatiquement et rapidement la balistique d'irradiation aux modifications anatomiques du patient, à chacune des séances de radiothérapie.

À côté des changements anatomiques qui surviennent de séance en séance, la respiration est une autre source d'imprécision balistique. Elle induit un mouvement cyclique et souvent irrégulier des tumeurs et des organes du thorax et de l'abdomen supérieur. Afin de s'affranchir de ce mouvement, notre service a mis en place une **technique d'irradiation synchronisée à la respiration**, ou plus précisément délivrée lors d'apnées répétées du patient induites par la **ventilation mécanique**.

Enfin, une imprimante 3D est également disponible depuis peu dans le service. Elle permet la création d'**objets individualisés aux patients**, améliorant ainsi la qualité du traitement et la protection du patient lors de l'irradiation.

Lorsque évolution technologique rime avec révolution clinique, soignants et patients ne peuvent que se réjouir de cette radiothérapie de demain, toujours plus personnalisée, efficaces et sûre.

*Xavier Geets<sup>1</sup>, Antoine Delor<sup>2</sup>, Emmanuel Bonnarens<sup>3</sup>, Françoise Vanneste<sup>4</sup>, Loic Vander Veken<sup>5</sup>*

**MOTS-CLÉS** ► Ventilation mécanique, radiothérapie adaptative, imprimante 3D

## 2021 technological innovations in radiotherapy

Though often misunderstood, radiation therapy is a local cancer treatment that is offered to nearly half of all patients on their cancer journey.

To be safe and effective, radiation therapy requires extreme precision in delivering the dose to destroy the tumor, while minimizing exposure to radiation of nearby organs and potential treatment toxicities.

In its relentless quest for precision, the radiotherapy department of the Cliniques universitaires Saint-Luc benefited in 2021 from major technological innovations that have revolutionized the care of our patients.

To illustrate, our department was equipped with the Ethos® LINAC, which was a first in Belgium, offering an adaptive radiotherapy solution based on artificial intelligence. This new therapy renders it possible to automatically and rapidly adapt the radiation ballistics to the patient's anatomical changes, at each radiotherapy session.

Besides the anatomical changes that occur from session to session, breathing is another source of ballistic inaccuracy. Indeed, breathing induces a cyclic and often irregular movement of tumors and organs within the thorax and upper abdomen. In order to avoid such movements, our department has set up a technique of irradiation synchronized to breathing, or more precisely, which is delivered during repeated apneas of the patient induced by mechanical ventilation.

Finally, a 3D printer was also made available in the department. It allows for the creation of individualized objects for patients, thus improving the quality of treatment and protection of the patient during irradiation.

When technological evolution rhymes with clinical revolution, both caregivers and patients can only look forward to the radiotherapy of tomorrow, which will be increasingly personalized, effective, and safe.

### KEY WORDS

Mechanical ventilation, Adaptive radiotherapy, 3D printer

## SOMMAIRE

**La radiothérapie adaptative devient une réalité aux Cliniques universitaires Saint-Luc : une nouvelle prouesse de l'intelligence artificielle au service du patient**

*Xavier Geets*

**La ventilation mécanique non-invasive (MANIV) en radiothérapie : première expérience clinique**

*Loic Vander Veken*

**Imprimante 3D et radiothérapie**

*Antoine Delor, Emmanuel Bonnarens, Françoise Vanneste*

## AFFILIATIONS

1. Chef de service de radiothérapie
2. Physicien médical en radiothérapie
3. Ingénieur chef de projet
4. Responsable du service de physique médicale aux CUSL
5. Assistant en radiothérapie, aspirant FNRS

## CORRESPONDANCE

Pr. Xavier Geets

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de Radiothérapie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

## La radiothérapie adaptative devient une réalité aux Cliniques universitaires Saint-Luc : une nouvelle prouesse de l'intelligence artificielle au service du patient

Xavier Geets

Dans sa quête de précision, l'innovation technologique est au cœur des plus grands progrès de la radiothérapie. L'amélioration des techniques d'imagerie, de monitoring du patient, et de délivrance de dose des accélérateurs modernes offre aujourd'hui des traitements d'une précision sans précédent. Mais l'arrivée récente de l'intelligence artificielle ouvre de nouvelles perspectives, qui vont profondément modifier la prise en charge de nos patients : la radiothérapie adaptative et individualisée pour chaque patient et à chaque séance de traitement devient enfin une réalité.

### LES ENJEUX DE LA RADIOTHÉRAPIE ADAPTATIVE

La radiothérapie conventionnelle se contente de définir la balistique d'irradiation sur base d'un unique CT scanner de simulation acquis quelques jours avant le début de la radiothérapie. Par nature, elle néglige donc les modifications anatomiques qui surviennent durant le traitement de radiothérapie, généralement délivré sur plusieurs semaines. Pourtant, les changements de volume de la tumeur, de la position et de la forme des organes de voisinage, par exemple liées aux fluctuations du remplissage de la vessie, de l'estomac, des intestins ou du rectum, ou encore l'amaigrissement, affectent la majorité des patients.

Ces changements anatomiques imprévisibles impactent souvent sévèrement la précision du traitement, conduisant tantôt à un sous-dosage de la tumeur, tantôt à une surexposition des organes de voisinage, au détriment de l'efficacité et de la sécurité du traitement. La solution à ce problème est conceptuellement simple, et consiste à adapter la balistique d'irradiation en fonction de l'anatomie du patient à chaque séance de radiothérapie. C'est ce qu'on appelle la radiothérapie adaptative. Néanmoins, son implémentation clinique s'avère complexe...

Une première solution consiste à obtenir un nouveau CT scanner avant chaque séance de radiothérapie, sur lequel le radiothérapeute délimite la tumeur et les organes à risque dans leur configuration actuelle, et le physicien médicale ré-optimise la dose. Ces tâches manuelles sont néanmoins extrêmement laborieuses et consommatrices de temps. Elles requièrent d'énormes ressources en personnel, et sont incompatibles avec la généralisation de cette approche à l'ensemble des patients.

Pour devenir une réalité clinique, la radiothérapie adaptative nécessite donc **l'automatisation des tâches** de planification du traitement. Bien que de nombreux outils informatiques aient vu le jour pour assister les opérateurs, ils étaient jusqu'à présent imparfaits, et nécessitaient trop de temps et d'interventions humaines que pour envisager une intégration efficiente en routine clinique.

### L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE, LA CLÉ DU SUCCÈS

Le succès de la radiothérapie adaptative repose sur sa simplicité et sa rapidité d'exécution. Un traitement adaptatif court limite le risque de mouvements du patient et des organes pendant la séance de radiothérapie, qui anéantiraient les bénéfices de la radiothérapie adaptative. De plus, un traitement rapide permet d'améliorer le rendement de l'accélérateur afin d'offrir cette innovation au plus grand nombre.

Afin de délivrer un traitement adaptatif en 15 à 20 minutes, les outils d'optimisation doivent être précis, rapides et robustes, pour limiter les interventions humaines gourmandes en temps et en ressource. **L'intelligence artificielle** entraînée sur de grandes bases de données offre ces performances, tant pour la délimitation automatique des organes que pour l'optimisation intelligente de la dose.

### QUAND LE RÊVE DEVIENT RÉALITÉ

Le service de radiothérapie des Cliniques universitaires Saint-Luc s'est équipé en 2021 d'une solution commerciale de radiothérapie adaptative, l'accélérateur Ethos® (Varian), une première en Belgique ! (Figure 1)

Figure 1. L'accélérateur Ethos® de la firme Varian aux Cliniques universitaires Saint-Luc



Cette solution résolument innovante a été entièrement conçue pour répondre aux exigences de la thérapie adaptative. Elle combine un accélérateur équipé des dernières technologies de radiothérapie par modulation d'intensité, une imagerie embarquée par Cone-Beam CT de haute qualité pour capturer l'anatomie du patient à chaque séance, et de puissants outils d'intelligence artificielle. Chaque étape du traitement a été entièrement repensée pour une exécution simple, largement automatisée, au travers d'une interface intuitive guidant l'utilisateur pas à pas dans la procédure adaptative.

Lors de la planification initiale du traitement, l’Ethos® propose de façon automatique plusieurs configurations de traitement sur base des contours et des objectifs de dose souhaités, fournis par l’utilisateur. Il ne reste alors au radiothérapeute qu’à choisir le plan de traitement qui convient le mieux au patient.

Lors du traitement adaptatif, l’intelligence artificielle génère automatiquement les contours des organes à partir de l’imagerie par Cone-Beam CT, et ré-optimise le plan de traitement à l’anatomie du jour afin de rencontrer les objectifs de dose initialement fixés par le radiothérapeute. L’utilisateur peut alors opter pour le plan adaptatif si la situation le justifie. Simple et efficace !

## L’ETHOS® AU QUOTIDIEN

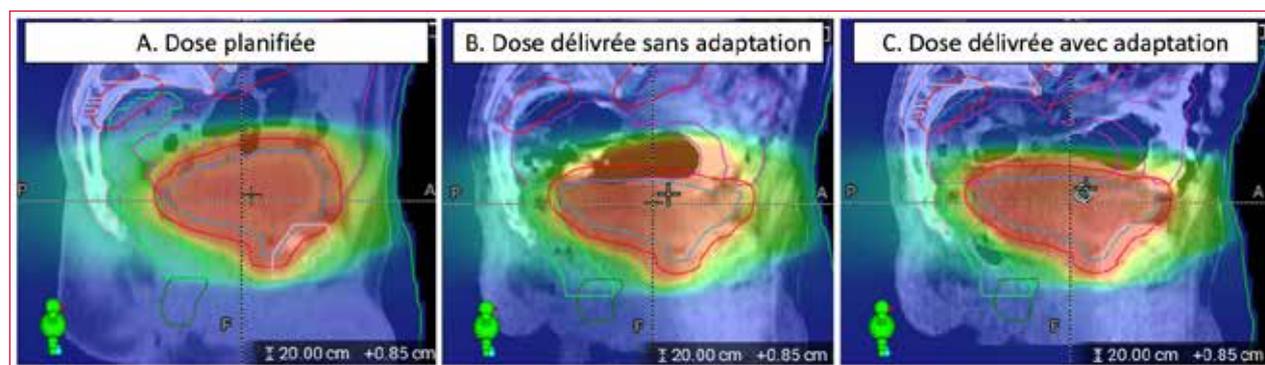
Les patients porteurs d’un cancer de la prostate ont été les premiers à bénéficier de cette innovation, accessible dans notre service depuis le mois d’août 2021. Ce choix est justifié à la fois par la prévalence élevée de cette pathologie en radiothérapie, et par le bénéfice attendu de la radiothérapie adaptative dans une anatomie pelvienne en perpétuel changement (lié au remplissage de la vessie, du rectum et des intestins). Pour cette même raison, nous

avons récemment étendu les indications aux cancers de la vessie et des lymphomes de l’estomac, pour lesquelles un ciblage précis nécessite une thérapie adaptative (Figure 2).

Néanmoins, ces traitements requièrent une supervision humaine afin de valider ce que propose l’intelligence artificielle, et de le corriger si nécessaire. Aujourd’hui, cette supervision est encore assurée par le radiothérapeute et le physicien médical. L’impact sur ces ressources humaines limite donc le nombre de plages disponibles pour les patients. Mais demain, cette tâche sera largement déléguée aux infirmières et technologues (RTT). Une formation spécifique aux tâches de contourage et de dosimétrie, en plus d’un entraînement sur le terrain, sont actuellement en cours. Le train du changement est en route, et offrira aux infirmières et technologues plus de responsabilités, de diversité dans leur travail, et permettra d’étendre les indications de cette technique innovante à plus de patients.

Lorsque évolution technologique rime avec révolution clinique, soignants et patients ne peuvent que se réjouir. La radiothérapie adaptative deviendra certainement la nouvelle référence de demain, à l’instar des thérapies ciblées en oncologie, pour des traitements toujours plus personnalisés, efficaces et sûrs.

Figure 2. Illustration de la radiothérapie pour un cancer de la vessie.



(A) la figure de gauche illustre la distribution de dose planifiée lors de la préparation du traitement. On note que les hautes doses (en rouge) sont précisément sculptées au volume cible (vessie) que l’on souhaite traiter (trait rouge). (B) la figure du centre illustre le premier jour du traitement. On constate que la vessie est de plus petite taille sur le Cone-Beam CT que lors de la simulation. Si la dose planifiée était délivrée sans adaptation, les hautes doses de radiothérapie déborderaient largement le volume cible, et exposeraient inutilement les organes de voisinage à des toxicités potentielles (radiothérapie conventionnelle). (C) la figure de droite illustre l’adaptation intelligente de la distribution de dose, qui garantit à nouveau une couverture optimale du volume cible (radiothérapie adaptative).

## ETAT DES LIEUX

Parce qu'elle met en mouvement la tumeur à irradier, la respiration est une source majeure d'incertitudes en radiothérapie de la région thoracique et abdominale haute. L'irradiation délivrée lors d'apnées inspiratoires s'est donc imposée comme une technique de choix. En effet, elle supprime les incertitudes géométriques liées au mouvement respiratoire, et permet ainsi de réduire le volume d'irradiation. En outre, la distension pulmonaire augmente la distance entre la tumeur et des organes à risque critiques tels que le cœur. Cependant, la délivrance d'une fraction requiert en moyenne une dizaine d'apnées successives de 20 à 30 secondes. La reproductibilité et la stabilité positionnelle de la tumeur lors de chaque apnée constitue ainsi un enjeu crucial pour que la cible reçoive la dose thérapeutique prescrite. De plus, les comorbidités du patient mettent souvent à mal la faisabilité d'un tel exercice. En reproduisant parfaitement les mêmes paramètres ventilatoires au cours du temps tout en allégeant le travail respiratoire du patient, la ventilation mécanique non-invasive (MANIV) offre une solution simple et accessible à cette problématique complexe.

## ASPECTS TECHNIQUES ET IMPLÉMENTATION CLINIQUE

Comme illustré à la figure n°1, le patient est connecté au respirateur sans aucune médication ni sédation préalable. La ventilation mécanique fonctionne sur un mode BiPAP où deux niveaux de pression s'alternent avec de l'air enrichi en oxygène (FiO<sub>2</sub> 60 %) : le niveau élevé (18 à 20 mbar) est maintenu pendant 25 à 30 secondes et induit une inspiration puis une apnée. La pression chute ensuite à 0 mbar permettant au patient d'expirer avant de réenclencher la même pression positive. Ce cycle est maintenu pendant toute la durée d'une fraction soit 10 à 20 minutes. Le faisceau d'irradiation est synchronisé au pattern respiratoire du patient et s'interrompt

automatiquement en phase expiratoire grâce à une imagerie optique qui capte en temps réel le mouvement de la surface thoracique. Notons enfin que le respirateur est interfacé avec la salle de commande de la machine de traitement d'où il peut être entièrement contrôlé.

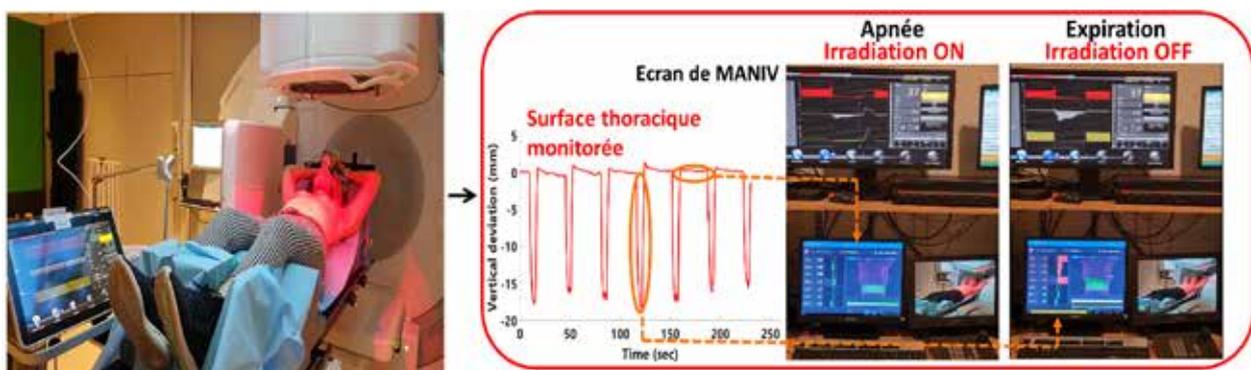
## TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Un essai randomisé comparant apnées spontanées guidées par imagerie surfacique et apnées induites par MANIV a été mené aux Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL)<sup>1</sup>. Les patientes incluses présentaient un cancer du sein gauche sans envahissement ganglionnaire. Il en ressort que la reproductibilité et la stabilité positionnelle du sein irradié est la même dans les deux bras. En outre, le bras MANIV démontre une réduction significative de la dose au cœur et au poumon gauche grâce à l'effet combiné d'une plus grande inflation du volume pulmonaire et d'une réduction plus importante du volume cardiaque en apnée. Par ailleurs, aucune dégradation du confort ni déviation anormale des paramètres vitaux n'a été détectée.

## TRAITEMENT DES TUMEURS DU POUMON PAR RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

La première patiente au monde a été traitée dans notre service par radiothérapie stéréotaxique avec MANIV en mai 2021 pour un adénocarcinome pulmonaire lobaire supérieur droit. Un grain d'or a été implanté dans la tumeur afin de pouvoir reconstruire la trajectoire de la tumeur au départ de ses projections radiologiques acquises en cours d'irradiation. Il en résulte un très haut niveau de précision d'irradiation où la quasi-totalité des positions de la tumeur était à moins de 5 mm de sa position de référence et 85 % des positions à moins de 3 mm. Deux autres patients ont été traités avec succès pour la même indication dans le cadre d'un essai clinique de faisabilité.

Figure 1.



## RÉFÉRENCES

1. Vander Veken L., van Ooteghem G., Longton E., Ledoux B., Abdel Massih C., Delvaux C. *et al.* (2021). PO-1141 Voluntary vs. mechanically induced DIBH for left breast cancer : a randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*. 161, S948-S950. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(21\)07592-7](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(21)07592-7)

## Imprimante 3D et radiothérapie

*Antoine Delor, Emmanuel Bonnarens, Françoise Vanneste*

Le service de radiothérapie des Cliniques Universitaires Saint-Luc a fait l'acquisition d'une imprimante 3D Raise Pro2 Plus en 2021 toujours dans le but d'améliorer la qualité des traitements.



L'impression 3D permet la création de toute sorte d'objets utilisés lors du traitement des patients. Ces objets peuvent être :

- Des bolus, matériel utilisé pour traiter avec un faisceau de photons des zones proches de la peau, ou la peau elle-même. Les bolus sont généralement des feuilles de silicone d'épaisseur variant en fonction de la profondeur de la zone d'intérêt (de 5mm à 2cm). Ces feuilles sont de dimension standard et souples, il faut donc les coller au patient pour essayer de les garder le plus possible en contact avec celui-ci. Cette solution

n'est pas parfaite, car le bolus n'est pas toujours contre la peau du patient, dans les zones ayant des plis par exemple.

Grâce à l'impression 3D, on peut créer le bolus dans le logiciel de planification de la délivrance de dose et envoyer le contour créé vers l'imprimante pour mouler un bolus qui épouse bien la forme du patient tout en restant légèrement souple pour s'adapter aux modifications anatomiques du patient tout au long de son traitement.

- Des protections en plomb: ceux-ci permettent de mieux conformer la dose autour de la zone à traiter dans les traitements superficiels en électrons. L'impression de la zone à irradier a remplacé la découpe d'un bloc de polystyrène expansé avec un fil chauffé, technique moins précise. On peut ensuite couler du plomb autour de ce bloc.



- Des protections pulmonaires sont parfois utilisées en radiothérapie, par exemple lors de irradiations corporelles totales. Ces protections sont composées de feuilles de plomb découpées suivant la forme des poumons. Cette forme est créée dans le logiciel de calcul de dose, et est ensuite envoyée vers l'imprimante 3D. Elle servira de patron pour la découpe des feuilles de plomb.



On voit ainsi qu'une imprimante 3D peut être utilisée pour des projets qui, par le passé, nécessitaient différentes machines spécialisées. On peut aussi mieux adapter certains traitements au patient.

D'autres façons d'utiliser l'impression 3D existent encore, comme l'impression de matériel pour les mesures de vérification de plan de traitements spécifiques à chaque patient, la création de fantômes permettant de faire des mesures dans des conditions non-standard, du matériel pour mieux positionner le patient, etc.

# INNOVATIONS 2021 EN RHUMATOLOGIE

## PRISE EN CHARGE DE LA NÉPHRITE LUPIQUE ET DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : QUELLES NOUVEAUTÉS EN 2021 ?

Voici quelques nouveautés importantes dans le domaine de la rhumatologie au cours de l'année 2021. La norme de soins actuelle de la néphrite lupique est basée sur un traitement immunosuppresseur séquentiel destiné à induire une réponse (traitement d'induction) et à éviter les récurrences (traitement d'entretien). Les résultats de cette approche ne sont pas suffisamment satisfaisants, avec seulement 20 - 30% de réponse rénale complète à 6 -12 mois, au moins 20% de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et 5 -20% d'insuffisance rénale terminale 10 ans après le diagnostic. Nous discutons brièvement de deux nouveaux traitements, le belimumab et la voclosporine, récemment enregistrés par les agences de médicaments suite à des essais contrôlés qui ont démontré leur supériorité en ajout d'un traitement immunosuppresseur standard. Les progrès engendrés dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde en 2021 reposent sur une meilleure intégration d'objectifs tels que le suivi des symptômes quotidiens des malades et la prise en charge des comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires. Une meilleure compréhension de sa physiopathologie a permis, grâce à la recherche translationnelle, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques incluant de nombreux agents biologiques et synthétiques ciblés.

*Farah Tamirou<sup>1</sup>, Charlotte Baert<sup>2</sup>, Pauline Montigny<sup>2</sup>, Frédéric A. Houssiau<sup>1</sup>, Emilie Sapart<sup>1</sup>, Aleksandra Avramovska<sup>1</sup>, Laurent Meric de Bellefon<sup>1</sup>, Stéphanie de Montjoye<sup>1</sup>, Stéphanie Dierckx<sup>2</sup>, Adrien Nzeusseu<sup>1</sup>, Valérie Pirson<sup>1</sup>, Tatiana Sokolova<sup>1</sup>, Maria Stoenoiu<sup>1</sup>, Patrick Durez<sup>1</sup>*

**MOTS-CLÉS** ▶ Néphrite lupique, traitement, cible, polyarthrite rhumatoïde, diagnostic, prise en charge

### Management of lupus nephritis and rheumatoid arthritis: What's new in 2021?

The current standard of care for lupus nephritis has so far been based on sequential immunosuppressive therapy aimed to induce a response, called induction therapy, and to prevent relapse, called maintenance therapy. The results of this approach are deemed unsatisfactory, with only 20-30% of complete renal responses observed at 6-12 months, with at least 20% of patients suffering from chronic kidney failure and 5-20% from end-stage kidney disease at 10 years post-diagnosis. Herein, we have briefly discussed two new treatments, consisting of belimumab and voclosporin, recently registered by drug agencies in the aftermath of controlled trials that demonstrated their superiority given in addition to standard immunosuppressive therapy. Further progress in rheumatoid arthritis is being based on further integrating goals, such as monitoring patients' daily symptoms and well managing comorbidities like cardiovascular disease. An improved understanding of its pathophysiology has enabled translational research designed to develop new therapeutic strategies including numerous targeted biological and synthetic agents.

#### KEY WORDS

Lupus nephritis, treatment, target, rheumatoid arthritis, diagnosis, daily care

### SOMMAIRE

#### Le traitement de la néphrite lupique : vraiment du neuf !

*Farah Tamirou, Charlotte Baert, Pauline Montigny, Frédéric A. Houssiau*

#### Nouveautés et actualisations de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2021

*Emilie Sapart, Aleksandra Avramovska, Laurent Meric de Bellefon, Stéphanie de Montjoye, Stéphanie Dierckx, Adrien Nzeusseu, Valérie Pirson, Tatiana Sokolova, Maria Stoenoiu, Patrick Durez*

### AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint-Luc, Pôle de Pathologies Rhumatismales Inflammatoires et Systémiques, Service de Rhumatologie, Département de Médecine interne, UCLouvain, B-1200 Bruxelles, Belgique
2. CHU UCL Namur, Hôpital de Mont-Godinne, Service de Rhumatologie, B-5530 Yvoir, Belgique

### CORRESPONDANCE

Dr. Emilie Sapart  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Rhumatologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
emilie.sapart@uclouvain.be

La néphrite lupique (NL) concerne 35 à 60% des patients souffrant de lupus érythémateux disséminé (LED) (1, 2). Cinq à 20% des patients souffrant de NL développeront une insuffisance rénale terminale (IRT). Les buts du traitement sont de contrer rapidement la réaction inflammatoire et auto-immune afin de limiter au maximum la perte des néphrons, de minimiser l'hyperfiltration sur les néphrons restants, d'éviter les rechutes par un traitement immunosuppresseur prolongé, de traiter les comorbidités et d'éviter au maximum les effets secondaires des médicaments, en particulier des glucocorticoïdes.

### LES STRATÉGIES TRADITIONNELLES N'ATTEIGNENT QUE PARTIELLEMENT LEUR OBJECTIF

Le traitement actuel de la NL repose sur un protocole séquentiel qui consiste à induire une réponse par un traitement immunosuppresseur initial et de la maintenir par un traitement d'entretien prolongé dans le but d'éviter de nouveaux épisodes. Selon les recommandations de plusieurs sociétés scientifiques (3, 4), on prescrit généralement de la méthylprednisolone par voie intraveineuse (IV) (3x500-750mg/j pendant trois jours) relayée par une corticothérapie orale (0,3-0,5mg/kg/j), rapidement réduite à 5-10 mg/jour dès le troisième mois. Du mycophénolate mofetil (MMF) ou de la cyclophosphamide prescrite par voie IV selon le schéma Euro-Lupus (6x500 mg à 15 jours d'intervalle) (5) sont recommandés comme traitement immunosuppresseur initial. Une néphroprotection optimale est essentielle (inhibition du système rénine-angiotensine), de même que la prise d'hydroxychloroquine, sauf en cas d'intolérance. Après la phase d'induction, de l'azathioprine (AZA) ou du MMF sont recommandés pour au moins trois ans.

S'il est exact que le pronostic de la NL s'est considérablement amélioré grâce à ces traitements, il n'empêche que les résultats restent en-deçà des espérances, en particulier au long cours. Le taux de réponse rénale complète (RRC), définie comme une protéinurie  $\geq 0.5g/j$ , ne dépasse pas 20 à 30% après 6 à 12 mois de traitement (6) et 20 à 35% des patients en rémission récidivent dans un délai de 3 à 5 ans (7). Plus grave, au moins 20% des patients souffrent d'une réduction de la filtration glomérulaire (FG) ( $< 60ml/min/1,73m^2$ ) et 5 à 20% requièrent une substitution rénale (dialyse ou transplantation) (8).

### UN CHANGEMENT DE PARADIGME

Deux études récentes de phase 3 ont permis de démontrer la supériorité d'un traitement combiné d'emblée, associant un traitement ciblé par belimumab (BEL ; Benlysta®) ou par

voclosporine (VOC ; Lupkyns®) aux immunosuppresseurs classiques.

Le belimumab (BEL) est un anticorps monoclonal anti-BLyS/BAFF utilisé dans le lupus sans complication rénale depuis 10 ans. Une large étude de phase 3 (BLISS-LN) (9), incluant des patients souffrant de NL, a démontré que la combinaison de BEL (10mg/kg/mois en IV) et de MMF permettait d'obtenir significativement plus de RRC à 2 ans (30% dans le groupe BEL/MMF comparé à 20% dans le groupe PBO/MMF). Davantage de patients traités par BEL prenaient  $\leq 7,5$  mg de prednisolone/j après 2 ans. La réduction de la FG était moins importante dans le groupe BEL. Les patients traités par BEL souffraient moins vite d'un nouvel épisode de NL. La toxicité était comparable dans les deux groupes.

La VOC est un inhibiteur de calcineurine plus moderne que la ciclosporine, avec une meilleure stabilité métabolique et une élimination plus rapide des métabolites, supprimant ainsi la nécessité de monitorer les taux sanguins et réduisant la fréquence des effets secondaires. Dans une étude phase 3 (AURORA) (10), l'ajout de VOC au MMF a permis d'obtenir significativement plus de RRC à un an (41% dans le groupe VOC/MMF versus 23% dans le groupe MMF seul), sans signaux de toxicité inquiétants dans le groupe VOC/MMF.

D'autres molécules sont en cours d'investigation comme l'obinutuzumab (anticorps monoclonal anti-CD20) ou l'anifrolumab (anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur des interférons de type I) (IFNAR).

Même s'il est très probable que la norme thérapeutique évoluera progressivement d'un traitement séquentiel vers des traitements combinés, de nombreuses questions sont mises à l'agenda :

- L'effet de la VOC est-il majoritairement anti-protéinurique, plutôt qu'immunosuppresseur ?
- Le gain en terme de RRC se traduira-t-il par une baisse du taux d'IRT au long cours ?
- Faut-il prescrire ces nouvelles molécules en première intention, comme le suggèrent les études ou les réserver aux patients qui ne répondent pas rapidement au traitement standard, afin d'éviter le risque de sur-traitement ?
- Peut-on utiliser ces molécules, en particulier la VOC, chez des patients avec une insuffisance rénale inaugurale ?
- Combien de temps faut-il les prescrire ?
- Peut-on identifier *a priori* les patients qui répondront mieux à l'une ou l'autre des nouvelles molécules ?

## AU-DELÀ DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Ces progrès, qui ont mené à l'enregistrement du BEL et de la VOC par les agences de médicaments (FDA et EMA pour BEL et FDA pour VOC), ne peuvent pas nous faire oublier les mesures importantes à prendre dans toute néphropathie chronique : arrêt du tabac, lutte contre l'excès pondéral, limitation des apports sodés, contrôle strict de la pression artérielle (cible : 120/80mm Hg), contrôle lipidique rigoureux, évaluation régulière du risque cardio-vasculaire, adhésion au traitement médicamenteux, pratique de l'exercice physique, etc. Dans ce même registre, il est probable que les gliflozines, des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose 2 (SGLT2i), seront utilisées dans le traitement de la NL comme elles le sont déjà

dans d'autres néphropathies glomérulaires compliquées d'IR et de protéinurie (en particulier la néphropathie diabétique). Les gliflozines bloquent la réabsorption proximale du sodium et du glucose (expliquant son effet hypoglycémiant). L'augmentation de la concentration en sodium dans le tubule distal et dans la *macula densa* induit une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente, réduit l'hyperfiltration et restaure le *feedback* tubuloglomérulaire. Dans l'étude DAPA-CKD, réalisée chez 4.309 patients souffrant de pathologie glomérulaire chronique avec une FG entre 25 et 75ml/min/1,73m<sup>2</sup>, l'administration de 10mg/j de dapagliflozine a réduit de 34% l'*outcome* rénal défavorable défini comme le risque de dégradation de la FG de plus de 50% de sa valeur initiale, d'IRT ou de décès de cause rénale ou cardiovasculaire (11).

## RÉFÉRENCES

1. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, *et al.* Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:7.
2. Pons-Estel GJ, Serrano R, Plasin MA, *et al.* Epidemiology and management of refractory lupus nephritis. *Autoimmun Rev.* 2011;10:655-63.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, *et al.* 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:713-23.
4. Rovin BH, Adler SG, Barratt J *et al.* Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100:753-79.
5. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46: 2121-31.
6. Wofsy D, Diamond B and Houssiau FA. Crossing the Atlantic - The Euro-Lupus Nephritis Regimen in North America. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1144-6.
7. El Hachmi M, Jadoul M, Lefèbvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus.* 2003; 12: 692-6.
8. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A and Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21<sup>st</sup> century. *Rheumatology.* 2020; 59; suppl. 5: v39-v51.
9. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, *et al.* Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1117-28.
10. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, *et al.* Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:2070-80.
11. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-46.

Emilie Sapart, Aleksandra Avramovska, Laurent Meric de Bellefon, Stéphanie de Montjoye, Stéphanie Dierckx, Adrien Nzeusseu, Valérie Pirson, Tatiana Sokolova, Maria Stoenoiu, Patrick Durez

## INTRODUCTION

La PR est une des maladies inflammatoires chroniques les plus fréquentes (1). Elle touche 0,2 à 1% de la population (2) avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme. Elle peut survenir à tout âge mais préférentiellement après la grossesse ou la ménopause. Elle atteint en priorité les articulations mais peut être à l'origine d'une atteinte pulmonaire, oculaire, de nodules rhumatoïdes et d'un risque cardio-vasculaire augmenté (1,3,4). L'atteinte typique de la PR associe des douleurs et des gonflements articulaires bilatéraux et symétriques, d'apparition récente, avec une raideur matinale et des réurgences algiques nocturnes (1,3,4). Son étiologie reste inconnue et repose sur différents facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires (figure 1). La prise en charge et les traitements sont assez similaires pour les autres formes d'arthrite inflammatoire périphérique telles que l'arthrite psoriasique ou les spondyloarthropathies.

## LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE

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

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

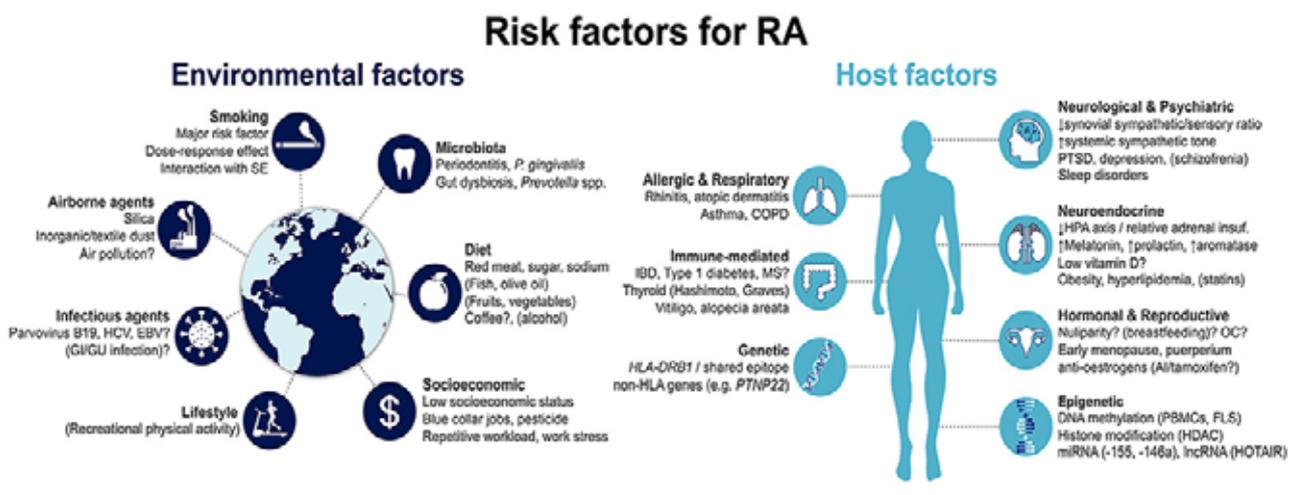
Un syndrome inflammatoire biologique est présent dans 90% des cas d'arthrite. La PR est une maladie auto-immunitaire caractérisée souvent par la production de 2 auto-anticorps, le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). Les ACPA ont une spécificité de 98% pour une sensibilité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

Le bilan de base radiologique peut être enrichi par la réalisation d'une échographie articulaire qui permet de détecter de manière précoce les synovites, ténosynovites et érosions ou d'une IRM qui pourra mettre en évidence toutes ces lésions précoces et l'œdème osseux (zone de développement potentiel d'érosions) (1). Ces examens sont en effet plus sensibles pour détecter l'arthrite débutante mais leur interprétation devra être prudente car les synovites *a minima* peuvent être influencées par des facteurs mécaniques, métaboliques et l'âge.

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

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

Figure 1. Facteurs favorisant de la PR



## L'ÉVALUATION ET LES OBJECTIFS

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

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

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

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

## LE TRAITEMENT

Le traitement repose sur 3 objectifs principaux et 4 additionnels selon l'évolution et la présentation clinique des patients souffrant de PR (figure 2).

Figure 2. Objectifs thérapeutiques de la PR



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

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

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

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

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

une maladie active (DAS28-CRP > 3.7) malgré l'utilisation de 2 csDMARDs.

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

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

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

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

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

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

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

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

## LA RECHERCHE

Elle s'oriente vers des aspects de caractérisation physiopathologique de la PR débutante et sur des schémas thérapeutiques visant à maximaliser les taux de rémission.

Des nouveaux auto-anticorps ont été découverts tels que les anti-protéines carbamylées, acétilées, les anti-PAD4, les anti-b-Raf ou anti-RA33. Ceux-ci ne peuvent malheureusement pas encore être demandés en pratique courante.

L'intérêt des biopsies synoviales réalisée par miniarthroscopie ou biopsie échoguidée des petites articulations permet de mieux explorer cette pathologie complexe sur le plan immunitaire. Les informations obtenues à partir de l'analyse du tissu synovial des patients souffrant d'arthrite sont susceptibles d'apporter une aide considérable au diagnostic en distinguant différents pathotypes selon les infiltrats cellulaires et, dans un futur peut-être proche, à la prise de décisions thérapeutiques en se basant sur l'analyse de l'expression des gènes inflammatoires et des signatures moléculaires. On pourrait en effet identifier des marqueurs de diagnostic précoce, de pronostic et de réponse thérapeutique. Nous avons d'ailleurs participé à une étude évaluant le bénéfice du Tocilizumab versus Rituximab chez des patients présentant une PR sévère et réfractaire. Cette étude a pu démontrer une majoration de la réponse selon un choix orienté par les marqueurs synoviaux (13). De plus, des études ayant réalisé du RNAseq en masse ont permis de montrer une corrélation entre certaines signatures transcriptomiques et la réponse au traitement (14,15). Nous pensons que l'analyse en single cell RNAseq permettra d'aller plus loin dans la mécanique de la PR débutante. Cette approche sera poursuivie dans notre service en 2022.

Par ailleurs, les études cliniques ont démontré que l'utilisation précoce des bDMARDs chez des patients présentant une PR débutante sévère apporte un bénéfice surtout marqué sur la prévention des destructions articulaires (11). Le traitement futur de la PR pourrait utiliser un bDMARD dès le diagnostic selon l'indication de biomarqueurs synoviaux et relayer le traitement par une phase de maintenance sous MTX. Cette approche ciblée et intensive dans la phase très précoce de la maladie permettrait d'induire un « reset » immunitaire. Nous nous orientons peut-être à l'avenir vers une médecine personnalisée où chaque patient aurait un schéma thérapeutique adapté aux caractéristiques et au pronostic de sa polyarthrite.

## CONCLUSION

La connaissance plus précise de la physiopathologie, une meilleure évaluation clinique et l'avènement de nouveaux traitements ont permis de changer l'évolution de la polyarthrite. Des stratégies thérapeutiques ont ensuite pu être établies avec comme objectif principal la rémission ou du moins une activité faible de la maladie.

Comme nous l'avons évoqué, la polyarthrite rhumatoïde peut causer un handicap fonctionnel majeur et impacter la qualité de vie de manière significative. Un diagnostic et une prise en charge précoces sont donc essentiels pour prévenir les conséquences potentielles de cette maladie.

## RÉFÉRENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038.
- Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1316-22.
- Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):237-255.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372.
- Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019 Oct 22;3:42.
- Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Oct;9(10):249-262.
- Legrand J, Kirchgessner T, Sokolova T, Vande Berg B, Durez P. Early clinical response and long-term radiographic progression in recent-onset rheumatoid arthritis: Clinical remission within six months remains the treatment target. *Joint Bone Spine*. 2019 Oct; 86(5):594-599.
- Bortoluzzi A, Furini F, Generali E, Silvagni E, Luciano N, Scirè CA. One year in review 2018: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun;36(3):347-361.
- Nam JL. Rheumatoid arthritis management of early disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):267-74.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348.
- Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, Benaglio F, Monti S, Todoerti M, Montecucco C. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1;57:7.
- Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10271):305-317.
- De Groof, Aurélie et al. "Higher expression of TNF $\alpha$ -induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy." *Arthritis research & therapy*. 2016; vol. 18 19. 20.
- Humby, Frances et al. "Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients." *Annals of the rheumatic diseases*. 2019; 78,6 (2019): 761-772.



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain)

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

### SOUSSION DES ARTICLES

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal).

**Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.**

### PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade. Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

### ARTICLES

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article bring up for us?

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

- Coordonnées des auteurs

Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)

- Cas cliniques

Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

### LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

### DROITS D'AUTEUR

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à s'appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

### PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

Pour les articles de recherche, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

### CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

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



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

## INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans  
Rédacteur en chef  
de la revue Louvain Médical

Louvain Médical  
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
B-1200 Bruxelles  
Belgique

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet  
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact  
Isabelle Istasse  
Responsable éditorial  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)



Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

## GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

### ARTICLE SUBMISSION

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

**It will certify that all authors have validated and approved the submitted version of the article.**

### PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. ~~Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage.~~ Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

### ARTICLES

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

The text is to be typed in 1.5 line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 200 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

## GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a “Practical Recommendations” insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.  
*NB: images taken from the internet will not be of good quality.*
- Author contact details  
Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).  
For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports  
Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

### REFERENCES

Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article) are to be numbered by order of appearance in the text.

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citing books: Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

*References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.*

### COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

### PROTECTING PATIENT PRIVACY

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

### CONFLICTS OF INTEREST

Any conflicts of interest must be reported at the end of the text.

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

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



Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed to Professor C. Hermans  
Editor-in-chief  
of Louvain Médical

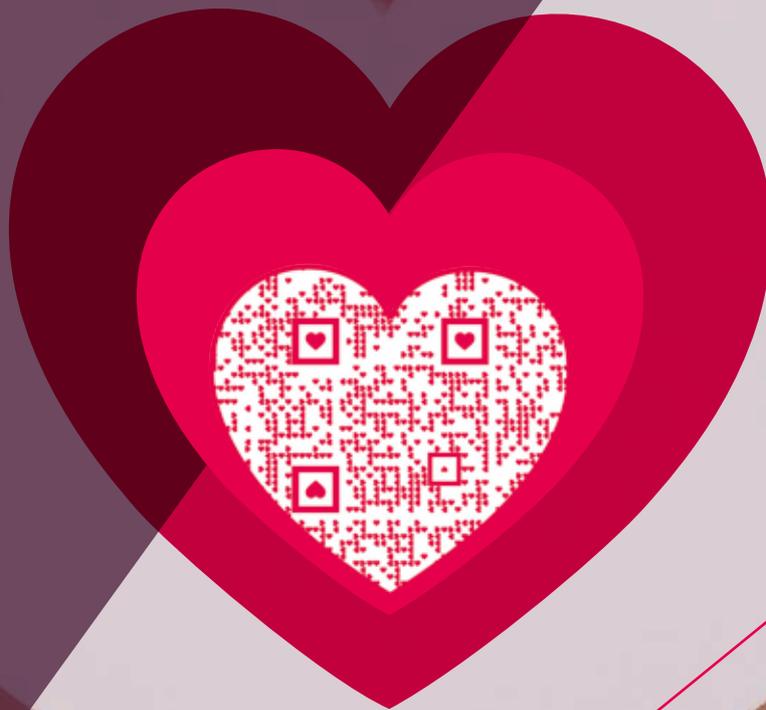
Louvain Médical  
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
B-1200 Brussels  
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted via the website <https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact  
Isabelle Istasse  
Editorial manager  
email [isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

One time on the  
lips, is forever on the  
~~hips~~... heart



**SCAN ME  
TO DISCOVER THE STUDY**

## **SILDENAFIL AB**

25 mg, 50 mg et 100 mg comprimés pelliculés et  
100 mg comprimés à croquer

## **TADALAFIL AB**

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

## **RANOMAX**

400 microgrammes gélules à libération prolongée

## **SILODOSIN AB**

4 mg et 8 mg gélules

## **DUTASTERIDE AB**

0,5 mg capsules molles

## **DUTASTERIDE/ TAMSULOSINE HCL AB**

0,5 mg / 0,4 mg gélules

## **SOLIFENACINE AB**

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés