

FÉVRIER 2021

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 orb. The orb is glowing with a bright yellow light. The network of icons is composed of white lines and circles, with some icons being larger and more prominent than others. The globe is a semi-transparent sphere with a grid of latitude and longitude lines. The overall color scheme is blue and white, with the glowing orb providing a warm yellow contrast.

Louvain édical

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2020

02

Conditionnement	Prix public	Patient actif	Patient VIPO
Trimbow [®] pMDI single pack	€ 62,66	€ 12,10	€ 8,00
Trimbow [®] pMDI tri-pack	€ 163,85	€ 12,10	€ 8,00

La première trithérapie fixe disponible dans le traitement de l'asthme^{1*}

La seule trithérapie fixe en formulation extrafine¹



dipropionate de béclométazone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

* Traitement d'entretien chez les patients asthmatiques adultes insuffisamment contrôlés avec une combinaison d'entretien d'un LABA et d'une dose modérée d'ICS, ayant présenté, au cours des 12 derniers mois au minimum une exacerbation¹ ; 2x2 inhalations par jour.¹

Disponible aussi en tri-pack. Remboursé en B.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométazone (béclométazone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométazone (béclométazone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Excipient(s) à effet notable : Trimbow contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Bronchopneumopathie chronique obstructive: Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). Asthme: Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Adultes : La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta 2 agoniste inhalé de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbow. Asthme : Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow (87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation. **Réduction progressive de la dose :** L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométazone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée. **Populations particulières :** Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). **Insuffisance rénale :** Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique :** BPCO : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Asthme : La sécurité et l'efficacité de Trimbow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation » - rubrique 4.2 du RCP). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et l'indicateur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement : la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométazone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires, rhinopharyngite¹. Peu fréquent : Grippe¹, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, (oro)pharyngite fongique, sinusite¹, rhinite¹, gastroentérite¹, candidose vulvovaginale¹. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Peu fréquent : Granulopénie¹. Très rare : Thrombopénie¹. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Dermateite allergique¹. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare : Inhibition des fonctions surrénales. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Impatiences¹. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice¹, troubles du sommeil¹, anxiété¹, syndrome dépressif¹, agression¹, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)¹. Rare : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie¹, hypoesthésie¹. Rare : Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée : Vision floue¹ (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare : Glaucome¹, cataracte¹. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache¹. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare : Angor (stable¹ et instable), extrasystoles (ventriculaires¹ et supraventriculaires¹), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hyperhémie, bouffée vaso-motrice¹, hypertension artérielle : Rare : Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médastinales :** Fréquent : Dysphonie. Peu fréquent : Crise d'asthme¹, toux, toux productive¹, irritation de la gorge, épistaxis¹, érythème pharyngé. Rare : Bronchospasme paradoxal¹, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare : Dyspnée¹. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent : Diarrhée¹, bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, sensation de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare : Angioedème¹. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses¹, douleur musculo-squelettique du thorax¹. Très rare : Retard de croissance¹. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Dysurie¹, rétention urinaire, néphrite¹. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue¹. Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques¹. **Investigations :** Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée¹, numération plaquettaire augmentée¹, acides gras libres augmentés¹, insuline sanguine augmentée¹, acidocétose¹, diminution de la cortisolémie¹. Rare : Augmentation de la pression artérielle¹, réinactivation de la pression artérielle¹. Très rare : Diminution de la densité osseuse¹. **Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow.** Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables à : **Dipropionate de béclométazone :** Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. **Formotérol :** Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **Glycopyrronium :** Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **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 - Boîte Postale 97. B-1000 Bruxelles - Madou. Site internet: www.notifereunefetindesirable.be. E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** 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.eat.lu. Link pour le formulaire: http://www.galichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

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. MALOTEAUX,
A. PASQUET.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	J.L. MEDINA
B. BOLAND	PH. HANTSON	R. OPSOMER
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
I. COLIN	M.P. HERMANS	V. PREUMONT
E. CONSTANT	F. 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. MALOTEAUX	D. VANPEE
P. GIANELLO	L. MAROT	J.C. YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef
Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 110 € ;
pensionnés : 55 € ; étudiants et macs : 55 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

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

COUVERTURE

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

SOMMAIRE

FÉVRIER 2021

INNOVATIONS DE L'ANNÉE 2020

ÉDITORIAL

59

Lumière sur les Innovations 2020 avec le Louvain Médical

Cédric Hermans

CARDIOLOGIE

60-64

Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la prise en
charge des patients avec un syndrome coronarien aigu sans élévation du
segment ST

Agnès Pasquet, Frédéric Maes

CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE

65-76

La pathologie coronarienne chez l'enfant, une problématique fréquente en
2020

Jelena Hubrechts, Sylvie Lommaert, Stéphane Moniotte

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine remis en
question dans la prévention de l'insuffisance cardiaque chez les enfants
présentant un ventricule unique

Madeline Barbier, Laetitia Vanhoutte

Le cerclage de l'artère pulmonaire comme nouvelle stratégie de traitement
dans la cardiomyopathie dilatée de l'enfant

Coralie De Bruyne, Mieke Roggen, Jelena Hubrechts

La thérapie de resynchronisation cardiaque permet de diminuer le taux
de transplantation cardiaque chez les patients pédiatriques et chez les
patients atteints de cardiopathie congénitale

Christophe Vó

L'importance de l'exercice chez les patients présentant une circulation de Fontan

Mieke Roggen, Jelena Hubrechts

Retour sur 25 ans de cardiologie pédiatrique

Stéphane Moniotte

DIABÉTOLOGIE

77-83

Insuline Lyumjev®: une nouvelle insuline rapide

Michel P. Hermans

HÉMATOLOGIE

84-90

Traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires en Belgique en 2020. Un an d'expérience avec le tisa-cel (ou Kymriah®), le premier CAR-T cell anti-CD19 remboursé

Sarah Bailly, Xavier Poiré, Nicole Straetmans, Violaine Havelange, Marie-Christiane Vekemans, Eric Van Den Neste

91-96

En quoi consiste l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ?

Le cyclophosphamide post-greffe

Le Ruxolitinib en seconde ligne dans le traitement de la GVH chronique

Avancées en matière de conditionnement réduit dans les hémopathies myéloïdes

Raphaël Lattenist, Xavier Poiré

HÉMOSTASE-THROMBOSE

97-107

Coagulopathie du COVID-19 : des modalités de prévention antithrombotique toujours débattues

Apixaban et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse associée au cancer : résultats très prometteurs

Traitement du syndrome anti-phospholipide catastrophique : succès des anticorps monoclonaux

Quels risques des anticoagulants oraux directs durant la grossesse : nouvelles données rassurantes

Thrombopénie induite par l'héparine : rôle des anticoagulants oraux directs

Nouvelles guidelines mondiales 2020 de prise en charge de l'hémophilie

BIVV001 ou la perspective de traiter les hémophiles A moyennant une injection intraveineuse hebdomadaire

Emicizumab dans l'hémophilie acquise : les prémises d'une révolution thérapeutique

Cédric Hermans, Amandine Hansenne, Catherine Lambert

HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

108-115

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique : enfin une nomenclature plus claire avec des critères diagnostiques positifs

Nicolas Lanthier

Le lanifibranor, un activateur des trois isoformes de PPAR, entraîne une régression de l'inflammation et de la fibrose hépatique dans la NASH ainsi que des effets métaboliques bénéfiques

Nicolas Lanthier

Avancées dans le carcinome hépatocellulaire – Anno 2020

Ivan Borbath

Les fibrates : un nouveau traitement dans l'arsenal thérapeutique contre le prurit cholestatique

Géraldine Dahlqvist

Remboursement de la rifaximine pour la prophylaxie secondaire de l'encéphalopathie hépatique

Bénédicte Delire

Nouveautés thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales

Olivier Dewit

COVID-19 et maladies inflammatoires chroniques intestinales

Olivier Dewit

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE 116-123

Perspectives modernes en chirurgie prothétique du genou

Emmanuel Thienpont, Daniel Morcillo Marfil, Loïc Thoreau

Technologie d'impression 3D métal à des fins de reconstruction prothétique dans la résection des sarcomes

Robin Evrard, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Thomas Schubert

Utilisation de greffons d'os spongieux dans les prothèses totales d'épaules inversées

Nathalie Pireau, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu, Ludovic Kaminski

Quand la micro comble le macro

Xavier Libouton, Olivier Barbier

CHIRURGIE OESO-GASTRIQUE 124-127

Réhabilitation améliorée après chirurgie : l'œsophage pas en reste

Yannick Deswysen

CHIRURGIE ET TRANSPLANTATION ABDOMINALE 128-131

Planification chirurgicale par modélisation et impression 3D du foie : avancée dans la prise en charge des patients avec métastases multiples de cancer colorectal

Douglas Lacomblez, Mike Salavracos, Etienne Danse, Laurent Coubeau

MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION 132-134

La réalité virtuelle après un accident vasculaire cérébral

Gauthier Everard, Charlotte Pietteur, Gaëtan Stoquart, Thierry Lejeune

NÉPHROLOGIE 135-140

Traiter l'hyperuricémie en 2021 : pourquoi, chez qui, comment ?

Hélène Georgery, Michel Jadoul, Arnaud Devresse

Les inhibiteurs SGLT2 pour le traitement des maladies rénales chroniques : un effet majeur, au-delà du diabète !

Fabie Oguz, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul, Johann Morelle

PNEUMOLOGIE

141-151

Impact de la pandémie de COVID-19 sur l'aérosolthérapie

Grégory Reychler, Nicolas Audag, Anne-Claire Latiers, Stéphanie Quennery

Effet collatéral de la pandémie de COVID-19 : coup de projecteur sur un outil artisanal décrit il y a 20 ans

William Poncin

SARS-CoV-2 et SAOS : effet protecteur de la CPAP chez les patients SAOS ayant une bonne compliance

Gimbada Mwenge, Giuseppe Liistro, Charlotte Smetcoren

Le cancer du poumon : un modèle de médecine personnalisée en oncologie clinique

Frank Aboubakar

Nouveautés dans le domaine de la mucoviscidose : traitements et pandémie COVID-19

Sophie Gohy, Silvia Berardis

L'asthme sévère en 2020 : à l'aube du dupilumab

Charles Pilette

Pneumopathies infiltrantes diffuses – nouveautés 2020

Antoine Froidure

PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

152-158

Créativité et réactivité en Psychiatrie Infanto-Juvenile à Saint-Luc

Delphine Jacobs, Alexandre Riolo, Sophie Symann, Anne Wintgens, Emmanuel de Becker

CARDIOLOGIE

Agnès Pasquet, Frédéric Maes

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 60-64

Ces nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie concernent la prise en charge des patients avec un syndrome coronarien de type non STEMI. Elles insistent sur le rôle de l'ECG et de la troponine dans le diagnostic initial. Des schémas rapides de troponine permettent le triage des patients. Les indications de prise en charge invasive pour une revascularisation coronaire rapide (<2h) ou dans les 24 heures sont redéfinies. Après mise en place d'un stent intra coronaire les schémas d'antiagrégation/anticoagulation devront mettre en balance les risques du saignement et d'ischémie ou thrombose du patient. Ces schémas sont présentés en fonction du statut clinique du patient. Enfin, le traitement complémentaire du patient est brièvement revu.

CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE

Jelena Hubrechts, Madeline Barbier, Coralie De Bruyne, Sylvie Lommaert, Mieke Roggen, Laetitia Vanhoutte, Christophe Vò, Stéphane Moniotte

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 65-76

Malgré la crise sanitaire mondiale, l'année 2020 a pu apporter plusieurs avancées en cardiologie pédiatrique. Cet article aborde 6 thèmes, dont le premier en lien avec la pandémie et le dernier une revue historique des progrès des 25 dernières années dans notre discipline.

Durant la pandémie SARS-CoV-2, un nombre inattendu d'enfants s'est présenté avec un tableau de maladie de Kawasaki et une dilatation coronaire. Une nouvelle entité, le MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome temporarily associated to COVID-19*) a vu le jour et présente des caractéristiques similaires à la maladie de Kawasaki, même si l'âge médian des patients concernés semble plus élevé et que la dysfonction cardiaque est souvent le point d'appel cardiaque principal au moment du diagnostic. Les recommandations de traitement de la maladie de Kawasaki ont été revues à la lumière de cette survenue récente de patients avec MIS-C.

Les autres sujets abordent la prescription d'IEC chez les patients avec ventricule unique, le cerclage de l'artère pulmonaire dans les cardiomyopathies dilatées pédiatriques et la thérapie de resynchronisation cardiaque chez les patients pédiatriques et/ou porteurs d'une cardiopathie congénitale en insuffisance cardiaque. Finalement, le sport chez les patients Fontan est développé pour conclure par la révolution spectaculaire dans la prise en charge des cardiopathies congénitales au cours des 25 dernières années.

DIABÉTOLOGIE

Michel P. Hermans

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 77-83

L'insuline URLi (Lyumjev®) est une nouvelle formulation d'insuline lispro développée pour reproduire de manière plus étroite la sécrétion physiologique d'insuline prandiale grâce à son action plus rapide et sa durée d'effet raccourcie. L'URLi a été récemment commercialisée en Belgique et est destinée aux adultes diabétiques. Comparée à la lispro, son utilisation est associée à une réduction significative des excursions glycémiques postprandiales dans le DT1 et le DT2. Utilisée dans des schémas d'injection multiples, l'URLi permet d'accroître le TIR diurne par rapport à la lispro, et de réduire le temps passé en hypoglycémie chez les patients porteurs de pompes à insuline.

HÉMATOLOGIE

Sarah Bailly, Xavier Poiré, Nicole Straetmans, Violaine Havelange, Marie-Christiane Vekemans, Eric Van Den Neste

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 84-90

Ces dernières années, la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires a été révolutionnée par l'arrivée de traitements innovants tels que les CAR-T cells anti-CD19. Ces traitements sont disponibles en Belgique depuis la mi-2019. Que retenir après un an d'expérience ?

Raphaël Lattenist, Xavier Poiré

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 91-96

Le congrès annuel 2020 de l'*American Society of Hematology* (ASH) a apporté de multiples contributions au domaine de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le cyclophosphamide post-greffe (PTCy) était sur le devant de la scène. Cette modalité de prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) initialement développée dans le contexte de l'allogreffe haplo-identique a montré tellement de bénéfices que son utilisation tend à s'étendre à d'autres types de donneurs. Le PTCy semble en particulier investi de la mission d'améliorer les résultats de la greffe de CSH au départ de donneurs présentant un certain degré d'incompatibilité HLA dits non-matchés (MMUD). Ceci est d'un intérêt tout particulier pour les patients appartenant à des ethnies sous-représentées dans les registres et ne disposant pas de donneur HLA-identique. La prise en charge de la GVH chronique a également eu son lot d'innovation avec la présentation des résultats de l'étude REACH3 comparant le Ruxolitinib aux autres thérapies disponibles. Enfin, l'utilisation du conditionnement d'intensité réduite (RIC) dans les néoplasies myéloïdes a également bénéficié d'un coup de projecteur avec un soutien à son utilisation dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) y compris chez le patient âgé. Enfin, nous soulignerons une tentative d'améliorer l'efficacité du RIC dans les néoplasies myéloïdes de haut risque par l'ajout de Vénétoclax dans une étude de phase 1.

HÉMOSTASE-THROMBOSE

Cédric Hermans, Amandine Hansenne, Catherine Lambert

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 97-107

L'année 2020 aura été riche en développements et nouveautés dans le domaine des maladies thrombotiques et hémorragiques. La coagulopathie liée à la COVID-19, tant en ce qui concerne sa physiopathologie complexe que sa prise en charge antithrombotique, a suscité un intérêt majeur et loin d'être épuisé. Les anticoagulants oraux directs (AODs) continuent leur validation, notamment dans la maladie thrombo-embolique veineuse liée au cancer et la prise en charge de la thrombopénie induite par l'héparine. Les données de leur utilisation en début de grossesse semblent rassurantes. Si l'utilisation des AODs doit être évitée pendant la grossesse, en revanche, les données disponibles ne justifient pas l'interruption volontaire de grossesse sur la base de l'exposition aux AODs seule. La mortalité du syndrome anti-phospholipide catastrophique (CAPS) semble significativement réduite lorsque deux anticorps, l'éculizumab et le rituximab, sont incorporés dans le schéma thérapeutique. En ce qui concerne l'hémophilie, c'est la publication des nouvelles recommandations internationales par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie qui a retenu toute l'attention ainsi que des avancées thérapeutiques notoires, telle que la validation d'un concentré de facteur VIII doté d'une ultra-longue demi-vie (BIVV001). Au-delà de son indication dans le traitement de l'hémophilie A congénitale, c'est aussi dans la prise en charge de l'hémophilie A acquise que l'Emicizumab, un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII, se révèle très prometteur.

HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

Nicolas Lanthier, Ivan Borbath, Géraldine Dahlqvist, Bénédicte Delire, Olivier Dewit

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 108-115

Voici quelques nouveautés importantes dans le domaine de l'hépatogastroentérologie au cours de l'année 2020...

Un consensus d'experts a décidé d'une dénomination plus claire pour la maladie stéatosique « non-alcoolique », désormais appelée « métabolique » et définie par des critères positifs. En cas de stéatohépatite fibrosante, le lanifibranor, un agoniste triple des trois isoformes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR α , δ , γ) a montré une nette supériorité par rapport au placebo pour la guérison de la maladie, la régression de la fibrose et l'amélioration du profil métabolique. Pour les patients souffrant d'un carcinome hépatocellulaire à un stade avancé, l'approche combinée par atezolizumab (anti-PD-L1) et bevacizumab (anti-VEGF) améliore grandement le pronostic, et est incontestablement la référence en première ligne. En cas de prurit cholestatique, les fibrates sont bénéfiques sur les symptômes. La rifaximine, un antibiotique à large spectre, faiblement absorbé, efficace pour la prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique est désormais remboursée en association avec le lactulose. Pour les maladies inflammatoires intestinales, l'ustekinumab (anti-IL12-IL23) est maintenant remboursé dans la rectocolite et l'infliximab (anti-TNF) ainsi que le vedolizumab (anti-intégrine) peuvent être administrés par voie sous-cutanée. Enfin, les patients présentant une maladie inflammatoire intestinale n'ont pas de risque accru d'infection à coronavirus ni de développement de COVID-19 sévère. Malgré leur traitement immunosuppresseur, ces patients peuvent (et doivent même...) bénéficier du vaccin actuellement disponible.

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

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

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 116-123

Quatre thématiques ont éclairé l'année 2020 : de nouvelles perspectives en chirurgie d'arthroplastie du genou, l'apport de l'impression 3D métal dans le développement d'implants en chirurgie des sarcomes, l'intérêt de la latéralisation du centre de rotation dans la chirurgie prothétique inversée de l'épaule et enfin l'apport de la microchirurgie dans les pertes de substance osseuses.

La réalisation d'une arthroplastie de genou résulte malheureusement encore pour 20% des patients dans un résultat peu satisfaisant. Les progrès en matière de tribologie et de fixation des implants ont permis de s'écarter d'une approche purement mécanique et de développer de nouvelles stratégies de resurfaçage respectant l'anatomie native du patient et visant un alignement cinématique, susceptible de recréer le mouvement naturel de l'articulation et son équilibre ligamentaire. Ceci conduit au développement d'implants personnalisés et de techniques de poses ultra précises, assistées par navigation et robot.

En chirurgie oncologique, certaines résections tumorales conduisent à des reconstructions difficiles, en partie liées aux particularités anatomiques et marquées par un taux de complications et de faillites mécaniques important. La technologie d'impression 3D métal permet de concevoir des implants en titane poreux, miroir de la perte de substance, et dont la fixation stable peut-être anticipée dès la conception, facilitant le geste de reconstruction et offrant des perspectives mécaniques durables.

La réalisation d'une arthroplastie d'épaule inversée, indiquée dans l'omarthrose associée à une rupture de coiffe, amène à une médialisation du centre de rotation glénohuméral. Cette médialisation conduit à un conflit avec l'omoplate et à la faillite de l'arthroplastie. Des techniques par augmentation métallique ou par greffe osseuse permettent de latéraliser le centre de rotation et de prévenir ces complications.

Enfin, face à des défauts ostéo-tissulaires vastes avec un retentissement fonctionnel important, l'utilisation de greffons vascularisés autologues de différents types offre une solution chirurgicale en permanente évolution avec l'apport récent de la supermicrochirurgie.

CHIRURGIE OESO-GASTRIQUE

Yannick Deswysen

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 124-127

Le programme de réhabilitation améliorée après chirurgie (ERAS®) constitue une véritable amélioration dans les soins périopératoires. Ce concept, basé sur les preuves, permet de diminuer l'impact de la chirurgie sur le patient et donc ses complications potentielles. Les effets bénéfiques sont démontrés dans différentes situations cliniques et sont d'autant plus importants chez les patients aux multiples comorbidités dans un contexte de chirurgie majeure. L'ERAS a donc toute vocation à s'appliquer à la chirurgie oesophagienne.

CHIRURGIE ET TRANSPLANTATION ABDOMINALE

Douglas Lacomblez, Mike Salavracos, Etienne Danse, Laurent Coubeau

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 128-131

Nous décrivons un projet pilote associant chirurgiens hépatiques et radiologues dans la modélisation d'objet tridimensionnel de planification chirurgicale du foie. Le modèle s'applique à des patients présentant une maladie colorectale métastatique hépatique : l'objet extrapolé des examens d'imagerie classique est imprimé en 3 dimensions et utilisé en per-opératoire pour améliorer la visualisation spatiale des tumeurs par rapport aux structures vasculaires et biliaires du foie.

MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

Gauthier Everard, Charlotte Pietteur, Gaëtan Stoquart, Thierry Lejeune

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 132-134

Après un accident vasculaire cérébral, les patients peuvent présenter des troubles moteurs et cognitifs entraînant une diminution de la qualité de vie. La rééducation représente donc un enjeu majeur chez ces patients. Récemment, l'apparition des nouvelles technologies a permis d'intensifier cette rééducation. Parmi celles-ci, figure la réalité virtuelle. La réalité virtuelle permet de fournir des feedbacks en temps réel, favoriser l'utilisation du membre atteint, et mettre en oeuvre des exercices variés et spécifiques. De plus, combinée aux jeux sérieux, elle apporte un aspect ludique et motivant à la rééducation. Les résultats publiés ces dernières années devraient encourager l'implémentation de la réalité virtuelle en tant que technique complémentaire de prise en charge.

NÉPHROLOGIE

Hélène Georgery, Fabienne Oguz, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul, Arnaud Devressey, Johann Morelle

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 135-140

L'année 2020 a apporté des données rassurantes concernant la sécurité cardiovasculaire du febuxostat, un inhibiteur de la xanthine oxidase, utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie symptomatique. Elle a aussi apporté la démonstration, très probablement définitive, qu'il n'y a pas de bénéfice rénal à traiter l'hyperuricémie asymptomatique.

Les bénéfices cardiovasculaires et rénaux des inhibiteurs SGLT-2 ont été largement confirmés et étendus en 2020. En particulier, l'étude DAPA-CKD a démontré un effet néphroprotecteur marqué chez les patients atteints de néphropathie protéinurique, qu'ils soient diabétiques ou non, déjà traités par IEC ou sartan. Ces résultats changent le paradigme de prise en charge des maladies rénales chroniques protéinuriques, dont les inhibiteurs SGLT-2 deviennent un second pilier.

PNEUMOLOGIE

Charles Pilette, Grégory Reyckler, Nicolas Audag, Anne-Claire Latiers, Stéphanie Quennery, William Poncin, Gimbada Mwenge, Giuseppe Liistro, Charlotte Smetcoren, Frank Aboubakar, Sophie Gohy, Silvia Berardis, Antoine Froidure

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 141-151

En 2020, la COVID-19 a mobilisé la pneumologie aux côtés de nos collègues infectiologues, urgentistes et intensivistes dans un effort concerté, notamment pour établir un consensus de prise en charge de cette maladie infectieuse et inflammatoire aux Cliniques universitaires Saint-Luc. L'équipe de kinésithérapie s'est mobilisée dès les premières heures de cette pandémie pour appliquer des soins respiratoires optimaux à ces patients. Des travaux originaux et l'expérience « de terrain » de nos médecins et kinésithérapeutes ont permis de clarifier des questions essentielles, notamment quant à la meilleure interface pour délivrer une oxygénothérapie à haut débit et l'intérêt d'une pression positive par CPAP pour traiter les nombreux patients présentant une pneumonie à SARS-CoV-2 sévèrement hypoxémiant, ainsi que définir le système le plus approprié d'aérosolthérapie dans ce contexte pandémique.

Cette pandémie a aussi défié le suivi des patients avec maladie respiratoire chronique en imposant des méthodes alternatives, notamment de téléconsultations, surtout lors de la première vague. L'année 2020 a toutefois aussi vu l'arrivée en Europe (EMA) des thérapies ciblées de la mucoviscidose, le développement de formes auto-injectables de biologiques dans l'asthme sévère de type 2, ainsi que la prise en charge multidisciplinaire de cas en augmentation constante de pathologies interstitielles diffuses. Notre service s'est également distingué par des études originales de la COVID-19 au sein de cohortes de patients respiratoires (mucoviscidose, asthme sévère) et en mettant en lumière un mécanisme du vieillissement impliqué dans certaines formes génétiques de fibrose pulmonaire et régulant la longueur des télomères, comme facteur de risque de gravité en cas de COVID-19. Enfin, le cancer du poumon reste malheureusement en tête de liste des « serial killers », mais cette sombre statistique devrait évoluer grâce à l'amplification des progrès de la biologie moléculaire qui permet aujourd'hui – et permettra encore davantage demain – une médecine personnalisée de ce cancer.

Ces activités cliniques et de recherche de transfert témoignent de la volonté de la pneumologie d'œuvrer au chevet du patient pour lui prodiguer les soins spécifiques les plus adéquats, en phase avec les missions d'un hôpital académique incluant une contribution active à l'évolution des connaissances médicales et scientifiques dans ce domaine au cœur des actualités 2020.

PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

Delphine Jacobs, Alexandre Riolo, Sophie Symann, Anne Wintgens, Emmanuel de Becker

Louvain Med 2021 février; 140 (02): 152-158

La crise liée au COVID-19 s'est révélée particulièrement confrontante en ce qui concerne la santé mentale des enfants et des adolescents. L'accessibilité aux soins s'est complexifiée avec des écrans interposés, des limitations dans les prises en charge, une diminution de la possibilité de faire appel à des instances tierces. Cette contribution met en exergue plusieurs axes de prises en charge au sein du Service de Psychiatrie Infanto-Juvenile des Cliniques universitaires Saint-Luc.

INNOVATIONS 2020

ÉDITORIAL

LUMIÈRE SUR LES INNOVATIONS 2020 AVEC LE LOUVAIN MÉDICAL

Au titre de Rédacteur en Chef, je ne peux que me réjouir et me féliciter de partager avec vous cette 6ème édition de notre revue consacrée aux innovations.

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

L'édition 2021 est particulièrement riche. En témoignent les 13 disciplines représentées, les 42 contributions qui alimentent ce numéro spécial et surtout l'implication active de plus de 60 auteurs qui ont consacré le début de cette année à la rédaction d'articles de qualité.

Nouvelles guidelines, actualités techniques et chirurgicales multiples, nouveautés thérapeutiques, modélisation, réalité virtuelle, psychiatrie, autant de sujets variés qui jalonnent ce numéro et devraient satisfaire les attentes d'un large lectorat, sans oublier quelques articles centrés sur la COVID-19.

Ce numéro reflète surtout un engagement actif de nombreux services et de multiples collègues animés par la motivation de partager leur expertise.

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 2021 des articles, qu'ils concernent des innovations, des nouvelles lignes de conduites ou qu'ils soient inspirés par votre expertise quotidienne.

Pr. Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

NEW

Les Webinaires du Louvain Médical

Le Louvain Médical vous propose un premier cycle de 5 Webinaires qui traiteront des maladies vasculaires et hématologiques.

Le premier traitera de la coagulopathie COVID-19 et de l'anticoagulation prolongée dans le décours d'une maladie thrombo-embolique veineuse.

L'objectif est de fournir des synthèses actualisées, concises, pratiques et didactiques des thématiques abordées.

Même si logistiquement soutenus par un partenaire pharmaceutique, les webinaires sont conçus et animés par une faculté indépendante et n'ont aucune vocation commerciale ou promotionnelle.

Le contenu de chaque Webinaire fera l'objet d'une publication dans le Louvain Médical.



SAVE THE DATE

Exposé 1 Maladies thrombotiques : Actualités Jeudi 25 Mars 19h30-20h30

COVID-19 et coagulopathie : physiopathologie et prise en charge
Professeur Cédric HERMANS

Maladie thromboembolique veineuse : indications et modalités de l'anticoagulation prolongée
Professeur Philippe HAINAUT

Modérateur : Docteur Georges RICHARD

Questions/réponses : 10 min

Inscription et renseignements

Mme Isabelle ISTASSE – isabelle.istasse@uclouvain.be

Accréditation demandée

 Suivez-nous sur TWITTER @LouvainMedical

 UCLouvain



INNOVATIONS 2020 EN CARDIOLOGIE

Ces nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie concernent la prise en charge des patients avec un syndrome coronarien de type non STEMI. Elles insistent sur le rôle de l'ECG et de la troponine dans le diagnostic initial. Des schémas rapides de troponine permettent le triage des patients. Les indications de prise en charge invasive pour une revascularisation coronaire rapide (<2h) ou dans les 24 heures sont redéfinies. Après mise en place d'un stent intra coronaire les schémas d'antiagrégation/anticoagulation devront mettre en balance les risques du saignement et d'ischémie ou thrombose du patient. Ces schémas sont présentés en fonction du statut clinique du patient. Enfin, le traitement complémentaire du patient est brièvement revu.

Agnès Pasquet, Frédéric Maes

MOTS-CLÉS ► Syndrome coronarien NSTEMI, antiagrégation, troponine

Recommendations of the European Society of Cardiology on management of patients with non-STEMI acute coronary syndrome

These new European Society of Cardiology guidelines concern the management of patients with acute coronary syndrome presenting without persistent ST-segment elevation. The central role of performing an electrocardiogram and troponin assessment in the initial diagnosis is highlighted. A rapid use of high-sensitive troponin schema for ruling out acute myocardial infarction enables us to safely discharge patients without any acute syndrome. Performing fast troponin assessments within 2 hours or 24 hours of admission allows to screen patients for coronary angiography and percutaneous revascularization. Following coronary artery stent placement, anti-platelet or anticoagulant regimens should be carefully chosen so as to balance the bleeding risk against the ischemic or thrombotic risk. The different protocols are reviewed herein according to the patients' clinical situation. Lastly, the comprehensive treatment of patients is presented.

KEY WORDS

NSTEMI acute coronary syndrome, anti platelet therapy, troponin

SOMMAIRE

Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la prise en charge des patients avec un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST

AFFILIATION

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

CORRESPONDANCE

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

Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la prise en charge des patients avec un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST

La présentation clinique des syndromes coronariens aigus (SCA) est très variable. Allant de l'arrêt cardiaque, l'instabilité hémodynamique avec choc cardiogénique due à l'ischémie du myocarde ou encore se présentant sous forme de complications mécaniques comme une régurgitation mitrale sévère, à des patients qui ont eu une douleur fugace passant quasi inaperçue.

Très souvent, c'est une gêne thoracique aiguë décrite comme une pression, ou sensation d'oppression ou de brûlure rétrosternale ou thoracique qui va faire suspecter un SCA. Une dyspnée, une douleur épigastrique ou dans le bras gauche peuvent aussi être des équivalents à la douleur thoracique.

Sur la base de l'électrocardiogramme (ECG), deux groupes de patients doivent être différenciés :

- patients avec une douleur thoracique aiguë et persistante (> 20 min) et une élévation du segment ST sur l'ECG. Ceci reflète généralement une rupture de plaque responsable d'une occlusion coronaire aiguë totale ou subtotale. La plupart de ces patients développeront finalement un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI ou *ST elevation myocardial infarction*). Leur traitement repose sur une reperfusion coronaire la plus rapide possible par angioplastie coronaire et si non disponible par thrombolyse ;
- patients présentant une gêne thoracique aiguë mais sans élévation du segment ST [SCA sans élévation du segment ST). Les modifications de l'ECG pouvant inclure une élévation transitoire du segment ST, un sous-décalage, transitoire ou persistant, du segment ST, une inversion de ondes T, des ondes T plates ou pseudo-normalisation des ondes T ou encore l'ECG peut être normal. La physiopathologie de ces infarctus NSTEMI (*non ST elevation myocardial infarction*) repose sur une rupture de plaque responsable d'une occlusion partielle du vaisseau et associée à des phénomènes de micro-embolisation.

Ces nouvelles recommandations européennes concernent cette seconde catégorie de patients.

Face à une douleur thoracique suspecte, la réalisation d'un ECG dans les 10 minutes permettra d'exclure un SCA STEMI. Le diagnostic de NSTEMI et la stratification du risque initial reposeront sur l'évaluation de la clinique, des symptômes, des signes vitaux, de l'ECG ainsi que des résultats de laboratoire incluant un dosage de la troponine ultrasensible.

Le dosage de troponine ultrasensible est une pièce majeure dans le diagnostic du syndrome coronarien de type NSTEMI. Celui-ci doit être réalisé aussi vite que

possible. Une élévation du taux de troponine de 5 fois la valeur supérieure de la normale a une valeur prédictive positive >90% pour le diagnostic d'infarctus du myocarde. N'oublions toutefois pas que la troponine peut aussi être élevée dans d'autres circonstances : l'insuffisance cardiaque, des tachyarythmies, des pathologies valvulaires comme la sténose aortique, une insuffisance rénale, une embolie pulmonaire, des problèmes neurologiques aigus comme par exemple une hémorragie sous-arachnoïdienne.

Des algorithmes comprenant un dosage de troponine au temps 0 et 1h00 plus tard ou au temps 0 et 2h00 plus tard en conjonction avec la clinique et l'ECG permettent d'identifier correctement les patients qui devront être pris en charge pour NSTEMI ou chez qui le diagnostic peut être exclu. Par contre, l'utilisation d'autres biomarqueurs comme les CK, CK-MB n'est plus recommandée en routine en complément de la troponine ultrasensible pour le diagnostic.

N'oublions cependant pas que dans une population de patients se présentant avec une douleur thoracique aiguë en salle d'urgence seul 5-10 % seront des STEMI 15- 20% des NSTEMI, 10% auront un angor instable, 15 % d'autres pathologies cardiaques et 50 % des pathologies non cardiaques dont certaines comme l'embolie pulmonaire ou de la dissection aortique doivent être diagnostiquées car elle pourrait mettre en danger la vie du patient.

Ces nouvelles recommandations redéfinissent l'importance du timing d'une prise en charge invasive. Ainsi, une revascularisation urgence, à savoir dans un délai de 2h, devra être considéré chez un patient qui présente au moins un des critères de risque élevé :

- instabilité hémodynamique ;
- douleurs précordiales récurrentes ou réfractaires malgré un traitement médical adapté ;
- arythmies sévères ;
- complications mécaniques de l'infarctus ;
- insuffisance cardiaque clairement secondaire au syndrome coronarien aigu ;
- sous-décalage du segment ST > 1mm dans > 6 dérivations ECG en plus d'une élévation du segment ST en AVR et/ou V 1.

Une revascularisation sera indiquée dans les 24 heures post diagnostic si :

- diagnostic NSTEMI avéré ;
- Modification dynamique du segment ST suggérant une ischémie persistante ;
- élévation transitoire du segment ST ;

- score de risque GRACE (âge, fonction rénale, tension artérielle, arrêt cardiaque récupéré, modification du segment ST, élévation marqueurs cardiaques) > 140.

Dans les autres situations, le timing de revascularisation myocardique sera discuté en fonction de la clinique, des modifications ECG, des paramètres biologiques (cinétique de la troponine), de la fonction rénale...

À noter que les recommandations ne supportent plus de pré-traiter les patients avec un inhibiteur des récepteurs P2Y12 avant la réalisation de la coronarographie diagnostique. Le bénéfice marginal d'une telle stratégie

étant trop souvent balancé par un risque hémorragique accru chez certains sous-groupes.

Après implantation d'un stent (endoprothèse coronaire) dans le décours d'un SCA NSTEMI, la durée et le type de traitement anti-plaquettaire seront essentiellement dictés par le risque hémorragique du patient. Si plusieurs scores de risque sont à disposition du clinicien, les nouvelles recommandations mettent en avant le score ARC-HBR : les patients sont considérés à haut risque de saignement s'ils présentent au moins un critère majeur et 2 critères mineurs (Tableau 1).

Tableau 1. Score ARC-HBR (repris des recommandations ESC 2020)

Major	Minor
• Anticipated use of long-term OAC ^a	• Age ≥ 75 years
• Severe or end-stage CKD (eGFR <30 mL/min)	• Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min)
• Haemoglobin <11 g/dL	• Haemoglobin 11–12.9 g/dL for men or 11–11.9 g/dL for women
• Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion in the past 6 months or at any time, if recurrent	• Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion within the past 12 months not meeting the major criterion
• Moderate or severe baseline thrombocytopenia ^b (platelet count <100 × 10 ⁹ /L)	• Chronic use of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs or steroids
• Chronic bleeding diathesis	• Any ischaemic stroke at any time not meeting the major criterion
• Liver cirrhosis with portal hypertension	
• Active malignancy ^c (excluding non-melanoma skin cancer) within the past 12 months	
• Previous spontaneous intracranial haemorrhage (at any time)	
• Previous traumatic intracranial haemorrhage within the past 12 months	
• Presence of a brain arteriovenous malformation	
• Moderate or severe ischaemic stroke ^d within the past 6 months	
• Recent major surgery or major trauma within 30 days prior to PCI	
• Non-deferrable major surgery on DAPT	

CKD = chronic kidney disease; DAPT = dual antiplatelet therapy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; OAC = oral anticoagulation/anticoagulant; PCI = percutaneous coronary intervention.

^aThis excludes vascular protection doses.¹⁴²

^bBaseline thrombocytopenia is defined as thrombocytopenia before PCI.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehaa001/5581111 by University of Cambridge user on 02 February 2020

Si une double anti-agrégation plaquettaire (DAPT) par aspirine en association avec un inhibiteur des récepteurs P2Y12 (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) reste de mise pour tous les patients, la durée recommandée de 12 mois pourra se voir réduite à 3, voire 1 mois, dépendant du risque hémorragique du patient. Le Ticagrelor ou le Prasugrel seront privilégiés au Clopidogrel sauf contraindications, intolérances ou association à une anticoagulation au long

cours. *A contrario*, une prolongation de cette DAPT au-delà de 12 mois pourrait être considérée chez les patients à très haut risque thrombotique (Tableau 2) et faible risque hémorragique. Chez ces mêmes patients, une autre alternative pourrait être envisagée au terme de 12 mois, associant de l'aspirine à du rivaroxaban à faible dose (2,5 milligrammes 2 fois par jour).

Tableau 2. Critères de risque ischémique modéré ou élevé (repris des recommandations ESC 2020)

High thrombotic risk (Class IIa)	Moderate thrombotic risk (Class IIb)
Complex CAD and at least 1 criterion	Non-complex CAD and at least 1 criterion
Risk enhancers	
Diabetes mellitus requiring medication	Diabetes mellitus requiring medication
History of recurrent MI	History of recurrent MI
Any multivessel CAD	Polyvascular disease (CAD plus PAD)
Polyvascular disease (CAD plus PAD)	CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²
Premature (<45 years) or accelerated (new lesion within a 2-year time frame) CAD	
Concomitant systemic inflammatory disease (e.g. human immunodeficiency virus, systemic lupus erythematosus, chronic arthritis)	
CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²	
Technical aspects	
At least 3 stents implanted	
At least 3 lesions treated	
Total stent length >60 mm	
History of complex revascularization (left main, bifurcation stenting with ≥2 stents implanted, chronic total occlusion, stenting of last patent vessel)	
History of stent thrombosis on antiplatelet treatment	
<p>In line with guideline recommendations, CAD patients are stratified into two different risk groups (high vs. moderately increased thrombotic or ischaemic risk). Stratification of patients towards complex vs. non-complex CAD is based on individual clinical judgement with knowledge of patients' cardiovascular history and/or coronary anatomy. Selection and composition of risk-enhancing factors are based on the combined evidence of clinical trials on extended antithrombotic treatment in CAD patients^{16,21,214} and on data from related registries.²²⁸⁻²³⁰</p> <p>CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MI = myocardial infarction; PAD = peripheral artery disease.</p>	

Chez les patients en fibrillation auriculaire requérant une anticoagulation, le régime de traitement sera également dicté par le risque hémorragique et ischémique. Une triple thérapie comprenant aspirine et Clopidogrel, associés à un DOAC (anticoagulant oral direct), est recommandée pour une durée d'une semaine (période intra-hospitalière) ou un mois chez les patients à très haut risque ischémique. Par la suite, une double thérapie associant un DOAC et un du Clopidogrel sera poursuivie jusqu'à 6 ou 12 mois dépendant encore une fois de la balance risque hémorragique/thrombotique. Au-delà de cette période, seul le DOAC sera maintenu. La dose du DOAC sera adaptée en fonction du patient selon les règles habituelles.

Les mêmes stratégies diagnostiques et thérapeutiques s'appliquent aussi pour des patients plus âgés en tenant compte bien entendu de la fonction rénale et des contre-indications qui pourraient être liés à des situations cliniques plus précises.

Concernant les patients qui ne peuvent être traités que par anti-vitamines K et non par DOAC, par exemple pour une valve cardiaque mécanique, la triple thérapie sera la plus courte possible, 1 semaine, et reposera sur l'association aspirine, clopidogrel et AVK. Une double thérapie AVK + clopidogrel sera ensuite maintenue pour une période d'1 an. Au-delà de quoi, seul l'AVK sera poursuivi.

En plus du traitement anti-plaquettaire/anticoagulant, la prise en charge pharmacologique reposera également sur :

- un traitement hypolipémiant par statine est chez tous les patients avec un syndrome coronarien aigu.

Le but est de réduire le LDL-cholestérol à <50% de son niveau de base et d'avoir un LDL-cholestérol < 55 mg/dl (Indication classe Ia). Si ce but n'est pas atteint après 4 à 6 semaines avec la dose maximum de statine tolérée, l'ajout d'ézétimide est recommandée (Indication classe Ib). Si cet objectif n'est toujours pas atteint, 4 à 6 semaines après avoir ajouté l'ézétimide, un inhibiteur des PCSK9 devra être proposé (Indication classe Ib) ;

- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des sartans (en cas d'intolérance au inhibiteurs de l'enzyme de conversion) sont recommandés chez les patients avec de l'insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection ventriculaire gauche <40%, du diabète ou une insuffisance rénale. Ceci permet de réduire la mortalité et la morbidité globale et cardiovasculaire ;
- des bêta-bloquants, lesquels sont recommandés chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche ou de l'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection <40%. Chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde, un traitement à long terme par des bêta-bloquants permet de réduire la mortalité et la morbidité globale et cardiovasculaires ;
- les inhibiteurs de l'aldostérone recommandés chez des patients avec une insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection < 40% ;
- les inhibiteurs de la pompe à proton, recommandés chez des patients à haut risque de saignements

gastro-intestinaux (âge supérieur à 65 ans, dyspepsie, notion de reflux gastro-oesophagien, infection à *helicobacter pylori* consommation chronique d'alcool) pour réduire le risque de saignements digestifs

Enfin, ces dernières recommandations insistent sur les modifications des habitudes de vie : pratique régulière d'un exercice physique, arrêt du tabagisme, régime équilibré. Un dépistage systématique du diabète est

conseillé chez tous des patients présentant un syndrome coronarien aigu. De même, la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière est recommandée chez ces patients. L'emphase est également mise sur une prise en charge multidisciplinaire associant médecins, infirmières, diététiciennes, spécialistes en revalidation, psychologues, ...

RÉFÉRENCES

1. Collet J-Ph, Holger Th, chairperson for The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC): 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eu Heart J.* 2020; 00, 1_79 doi:10.1093/eurheartj/ehaa575



Xarelto[®]
rivaroxaban



The



Xarelto[®]

rivaroxaban team

says thank you to all
health professionals!



Science for a **better life**

INNOVATIONS 2020 EN CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE

Malgré la crise sanitaire mondiale, l'année 2020 a pu apporter plusieurs avancées en cardiologie pédiatrique. Cet article aborde 6 thèmes, dont le premier en lien avec la pandémie et le dernier une revue historique des progrès des 25 dernières années dans notre discipline.

Durant la pandémie SARS-CoV-2, un nombre inattendu d'enfants s'est présenté avec un tableau de maladie de Kawasaki et une dilatation coronaire. Une nouvelle entité, le MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome temporarily associated to COVID-19*) a vu le jour et présente des caractéristiques similaires à la maladie de Kawasaki, même si l'âge médian des patients concernés semble plus élevé et que la dysfonction cardiaque est souvent le point d'appel cardiaque principal au moment du diagnostic. Les recommandations de traitement de la maladie de Kawasaki ont été revues à la lumière de cette survenue récente de patients avec MIS-C.

Les autres sujets abordent la prescription d'IEC chez les patients avec ventricule unique, le cerclage de l'artère pulmonaire dans les cardiomyopathies dilatées pédiatriques et la thérapie de resynchronisation cardiaque chez les patients pédiatriques et/ou porteurs d'une cardiopathie congénitale en insuffisance cardiaque. Finalement, le sport chez les patients Fontan est développé pour conclure par la révolution spectaculaire dans la prise en charge des cardiopathies congénitales au cours des 25 dernières années.

Jelena Hubrechts, Madeline Barbier, Coralie De Bruyne, Sylvie Lommaert, Mieke Roggen, Laetitia Vanhoutte, Christophe Vò, Stéphane Moniotte

MOTS-CLÉS ► Kawasaki, ventricule unique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, cardiomyopathie dilatée, cerclage de l'artère pulmonaire, thérapie de resynchronisation cardiaque, revalidation cardiaque

What is the progress made in pediatric cardiology in 2020?

Despite the worldwide health crisis, different advances were made in pediatric cardiology in 2020. This paper discusses six different topics, the first being related to the ongoing pandemic and the last one being a review of the last two decades' advances made in this field.

During the SARS-CoV-2 pandemic, an unexpected high number of children were admitted, presenting with Kawasaki disease and coronary dilatation. Moreover, in 2021, a new clinical entity arose, which is referred to as multisystem inflammatory syndrome, which was temporarily associated to COVID-19 (MIS-C). This new clinical condition shared similarities with atypical Kawasaki disease, even though the patients' median age tended to be higher, while a significant left ventricular dysfunction was mostly the prominent cardiac feature at the time of diagnosis. Treatment guidelines of Kawasaki disease were reviewed in the light of this recent outbreak of patients presenting with MIS-C.

Other topics that have been addressed in this paper are the routine use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) in patients with single ventricle, as well as that of pulmonary artery banding in infants and children with end-stage dilated cardiomyopathy, in addition to cardiac resynchronization therapy. Lastly, the use of physical exercise in Fontan patients has been discussed before ending with an historical overview of the major advances made in congenital heart disease.

KEY WORDS

Kawasaki, single ventricle, angiotensin-converting enzyme inhibitors, dilated cardiomyopathy, pulmonary artery banding, cardiac resynchronization therapy, training programs

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de cardiologie pédiatrique, B- 1200 Bruxelles, Belgique

SOMMAIRE

La pathologie coronarienne chez l'enfant, une problématique fréquente en 2020

Jelena Hubrechts, Sylvie Lommaert, Stéphane Moniotte

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine remis en question dans la prévention de l'insuffisance cardiaque chez les enfants présentant un ventricule unique

Madeline Barbier, Laetitia Vanhoutte

Le cerclage de l'artère pulmonaire comme nouvelle stratégie de traitement dans la cardiomyopathie dilatée de l'enfant

Coralie De Bruyne, Mieke Roggen, Jelena Hubrechts

La thérapie de resynchronisation cardiaque permet de diminuer le taux de transplantation cardiaque chez les patients pédiatriques et chez les patients atteints de cardiopathie congénitale

Christophe Vò

L'importance de l'exercice chez les patients présentant une circulation de Fontan

Mieke Roggen, Jelena Hubrechts

Retour sur 25 ans de cardiologie pédiatrique

Stéphane Moniotte

CORRESPONDANCE

Dr. Jelena Hubrechts
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie pédiatrique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
jelena.hubrechts@uclouvain.be

INTRODUCTION

En 2020, le monde entier a été bouleversé par le virus SARS-CoV-2. En cardiologie pédiatrique, nous avons observé une recrudescence de patients présentant un tableau suggestif de maladie de Kawasaki, que ça soit sous sa forme typique, atypique ou encore la forme de « Kawasaki disease shock syndrome », un tableau caractérisé par une atteinte vasoplégique sévère. L'atteinte coronarienne inflammatoire avec le risque de développement d'anévrismes puis de sténoses multi-étagées reste une préoccupation majeure chez ces patients atteints de la maladie de Kawasaki.

De plus, une nouvelle entité clinique appelée syndrome MIS-C, acronyme de *Multisystem Inflammatory Syndrome temporarily associated to COVID-19*, initialement décrite comme le *Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily associated with Sars-CoV-2* (PIMS-TS). L'atteinte cardiaque chez des enfants avec un MIS-C est fréquente, notamment sous forme de dilatation coronarienne, épanchement péricardique, myocardite et dysfonction ventriculaire avec risque de choc vasoplégique chez un grand nombre de ces patients.

CLINIQUE

Sur base des données épidémiologiques récentes, les jeunes enfants (0 à 5 ans) préalablement infectés par le SARS-CoV-2, présentent quelques semaines plus tard un syndrome similaire à la maladie de Kawasaki, tandis que les enfants plus âgés présentent principalement un MIS-C avec myocardite, défaillance ventriculaire gauche et état de choc. Des troubles gastro-intestinaux d'origine inflammatoire sont aussi fréquemment observés. Au niveau biologique, ces enfants présentent typiquement une thrombopénie et une lymphopénie associées à une augmentation des marqueurs inflammatoires que sont la C-Reactive Protein (CRP), les D-dimères, l'Interleukine-6, la Troponine I, et enfin le NT-proBNP.

Sur le plan cardiaque, sur bases de séries publiées en 2020, une dysfonction ventriculaire gauche sévère (<30% de fraction d'éjection) est observée dans 28% des cas, tandis qu'une altération modérée de la fonction inotrope (FE 30 à 50%) est présente dans plus de 70% des cas rapportés. La dilatation coronarienne a quant à elle une incidence de 17%-20% dans la maladie de Kawasaki, avec des anévrismes chez 15% des patients.

PRISE EN CHARGE

Une grande proportion des patients avec MIS-C présentent aussi les critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki.

Le traitement est donc assez similaire. Sur base d'une revue de la littérature, nous proposons pour les enfants avec la maladie de Kawasaki ou MIS-C sans choc, qu'ils bénéficient en première intention des immunoglobulines intraveineuses (IVIg, 2g/kg en une administration unique) et de l'aspirine à haute dose (80mg/kg en 4 doses par jour). Ce traitement sera initié sans délai, en vue de limiter l'atteinte inflammatoire des vaisseaux coronaires. En cas de résistance à une première dose d'IVIg, une seconde perfusion peut être proposée.

Non seulement le développement d'anévrismes coronaires géants, mais aussi l'occlusion thrombotique aiguë de ces lésions sont des complications sévères et potentiellement mortelles. Après une disparition de la fièvre et/ou normalisation de la CRP, la dose d'aspirine est diminuée à 3-5mg/kg en 1 prise par jour pendant au moins 6 semaines. Ce traitement est maintenu plus longtemps en cas de persistance d'une atteinte coronaire lors du suivi échographique et angiographique du patient. En cas d'anévrismes modérés (3-6mm), le clopidogrel (0.2-1.0 mg/kg 1x par jour) est fréquemment associé au traitement antiagrégant par aspirine.

En cas de risque accru de complications thromboemboliques, notamment chez les patients présentant une altération sévère de fonction ventriculaire (fraction d'éjection du VG < 30%) ou en cas de dilatation coronaire importante (Z-score >10) et précoce, une anticoagulation plus agressive doit être instaurée. L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est alors administrée en 2 injections par jour, avec une posologie adaptée en fonction de l'âge du patient et du suivi de l'activité anti-Xa en vallée. L'anticoagulation par warfarine est souvent proposée en relais de l'HBPM après cette phase aiguë, sous réserve de contrôle strict de l'INR entre 2.0-3.0, ce qui s'avère difficile en pratique chez le petit enfant.

Les nouveaux anticoagulants par voie orale (NOAC) tel qu'un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou les inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, edoxaban et rivaroxaban) n'ont pas encore été étudiés à large échelle en pédiatrie.

La chirurgie de pontage coronaire reste également une option de dernier recours dans la population pédiatrique, bien que quelques cas aient été rapportés.

L'association de corticostéroïdes aux IVIG est proposée en phase aiguë si un ou plusieurs des éléments suivants sont présents : enfant de moins d'un an, Kawasaki avec choc vasoplégique, dilatation coronarienne objectivée au diagnostic (Z-score >2.5). La prednisolone est alors administrée par voie intraveineuse à 2mg/kg/jour en 3 doses pendant 5 jours ou jusqu'à disparition de la fièvre avec, ensuite, relais per os jusqu'à normalisation des

paramètres biologiques d'inflammation et sevrage en 2 à 3 semaines habituellement. D'autres schémas sont décrits. Dans des cas spécifiques, d'autres traitements immunomodulateurs peuvent également être proposés. En cas de choc, il va de soi qu'un traitement supportif avec fluides, support inotrope et agents vasopresseurs y est associé.

PERSPECTIVES

Un suivi régulier en cardiologie pédiatrique est indispensable pour ces patients. En effet, les anévrismes coronaires peuvent apparaître jusqu'à plusieurs mois voire années après les premiers symptômes de la maladie

de Kawasaki. Ces anévrismes peuvent compromettre la vascularisation myocardique et induire une insuffisance coronaire tout au long de la vie des patients. Les mesures générales de prévention cardiovasculaire sont donc primordiales pour ces patients.

Actuellement, le pronostic à moyen et long terme des enfants ayant développé une atteinte coronarienne lors de l'épidémie SARS-CoV-2 reste incertain. Seules les études cliniques futures pourront nous éclairer dans le futur. De plus, l'utilisation des NOAC en pédiatrie va certainement renforcer l'arsenal thérapeutique disponible pour ces patients et permettre d'améliorer la qualité de vie de nos patients sous anticoagulation au long cours.

RÉFÉRENCES

1. Li Jiang, Kun Tang, Mike Levin, *et al.* COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e276-88.
2. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, *et al.* Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Jul 21; 324(3):259-269.
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395(10237):1607-1608.
4. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239):1771-1778.
5. Lu X, Zhang L, Du H, *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020; 382(17):1663-1665.
6. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S *et al.* Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020 Aug 4;142(5):429-436.
7. Jarrett R, Linder, Lauren M, Andrade, Therese M, Giglia, Andrew C, Glatz. New options for anticoagulation in congenital and pediatric acquired heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2020 ; 59 (01301):1058-9813.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine remis en question dans la prévention de l'insuffisance cardiaque chez les enfants présentant un ventricule unique

Madeline Barbier, Laetitia Vanhoutte

INTRODUCTION

Les cardiopathies congénitales avec physiologie de ventricule unique (VU) sont un groupe hétérogène de pathologies qui fonctionnent avec une seule chambre cardiaque. Une correction n'étant pas possible, la prise en charge classique de ces patients implique plusieurs interventions de palliation chirurgicale permettant la séparation de la circulation pulmonaire et systémique (dérivation cavo-pulmonaire totale ou Fontan), améliorant ainsi leur survie à long terme. Cependant, la plupart de ces patients développent une insuffisance ventriculaire

progressive qui constitue une cause de transplantation et de décès (1).

Chez les patients adultes qui ont un cœur anatomiquement normal, il a été démontré qu'une activation persistante du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est néfaste dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque (IC). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont ainsi devenus un traitement incontournable de la décompensation cardiaque, diminuant la post charge du ventricule systémique et ralentissant le remodelage ventriculaire. Malgré l'absence d'évidence dans des

études randomisées contrôlées, les IEC restent largement prescrits chez les patients avec VU. Pourtant, des données préliminaires ne valident pas cette approche (2,3).

RÉSULTATS

Une étude publiée en 2020 dans le *Journal of American Heart Association* remet en question l'utilité des IEC dans la prévention de l'IC chez des VU droits de type hypoplasie du ventricule gauche (4). Ces enfants bénéficient classiquement d'une première intervention de type Norwood en période néonatale, puis d'une procédure de dérivation cavo-pulmonaire partielle (DCPP) vers l'âge de 4 à 6 mois et enfin une dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT - ou Fontan) entre 2 et 4 ans.

L'étude rétrospective de cohorte de Hansen *et al.* a analysé les données de 2180 de ces patients enrôlés entre 2008 et 2016 dans 60 centres chirurgicaux suivant des cardiopathies congénitales en Amérique du Nord. Voici leurs conclusions :

- les IEC sont prescrits chez 38% des patients après la première étape de palliation, avec une diminution globale de prescription d'IEC pour la période 2011-2016 par rapport à la période avant 2010 (36,8% vs 45% ; $p=0.005$), et une grande variabilité entre les centres (range 7-100% ; $p<0.001$) avec une prescription moins importante dans les plus gros centres ($P=0.004$) ;
- les IEC sont plus souvent prescrits dans les pathologies de type canal atrio-ventriculaire mal balancé (OR,

1.85; 95% CI, 1.28–2.65) ou ventricule droit à double issue (OR, 1.47; 95% CI, 1.02–2.11), et si l'enfant a besoin d'une ventilation mécanique en préopératoire (OR, 1.37; 95% CI, 1.12–1.68) ou présente une fuite de la valve atrioventriculaire (AV) (OR, 1.88 ;95% CI, 1.22-2.31) ;

- les IEC ne diminuent ni la mortalité entre la première et la deuxième étape de palliation ($P=0.662$), ni la fuite de la valve AV ($P=0.101$), ni la dysfonction ventriculaire ($P=0.134$).

PERSPECTIVES

Cette étude remet en évidence les limites de l'extrapolation des données à des groupes de patients présentant des caractéristiques différentes (adulte vs. pédiatrique, anatomie normale vs. VU) et souligne l'absence de preuve de l'utilité des IEC dans les premières phases de palliation chirurgicale chez les patients avec VU droit. Ces données, additionnées aux quelques études préliminaires publiées sur le traitement de l'IC dans les VU, invitent le praticien à ne plus prescrire systématiquement des IEC chez ces patients, à moins d'une fuite importante de la valve AV ou d'une dysfonction ventriculaire avérée.

De manière générale, il semble important de poursuivre les investigations pour comprendre les mécanismes moléculaires de l'IC dans le contexte des cardiopathies congénitales et explorer de nouvelles pistes de traitement (5). Il faut aussi en analyser l'impact de manière différentielle dans les sous-groupes de cardiopathie.

RÉFÉRENCES

1. Gewillig M. The Fontan Circulation. *Heart*. 2005;91:839-846.
2. Hsu TD, Zak V, Mahony L, Sleeper LA, Atz AM, Levine JC, Barker PC, *et al.* Enalapril in Infants with Single Ventricle: Results of a Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2010;122:333-340.
3. Wilson TG, Iyengar AJ, d'Udekem Y. The Use and Misuse of ACE Inhibitors in Patients with Single Ventricle. *Physiology*. 2016;25:229-236.
4. Hansen JE, Brown DW, Hanke SP, Bates KE, Tweddell JS, Hill G, Anderson JB. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Prescription for Patients with Single Ventricle Physiology Enrolled in the NPC-QIC Registry. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014823.
5. Garcia AM, Beatty J-T, Nakano SJ. Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: physiological and molecular considerations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:H947-H965.

Le cerclage de l'artère pulmonaire comme nouvelle stratégie de traitement dans la cardiomyopathie dilatée de l'enfant

Coralie De Bruyne, Mieke Roggen, Jelena Hubrechts

INTRODUCTION

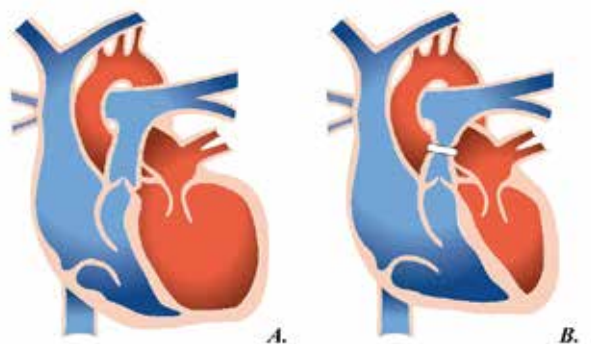
La cardiomyopathie dilatée (CMD) reste une cause importante de mortalité chez l'enfant et l'incidence de récupération spontanée est faible (10-15%) (1). Malgré un traitement médicamenteux symptomatique qui se veut optimal, certains enfants développent une insuffisance cardiaque (IC) sévère avec nécessité d'assistance ventriculaire en attendant une transplantation cardiaque. Cette option est malheureusement peu réalisable en raison de la disponibilité et de la faisabilité dans la population pédiatrique.

En 2007, Schranz *et al.* (2) lancent pour la première fois l'idée du cerclage de l'artère pulmonaire (AP) pour traiter les CMD du ventricule gauche (VG) avec fonction du ventricule droit (VD) préservée, chez un nouveau-né de 2 mois sans chance réelle de pouvoir être greffé du cœur. Sur la décennie suivante, ils développent un protocole de traitement pour les nourrissons et jeunes enfants en IC sévère dans un contexte de CMD, avec une amélioration clinique attendue dans 80% des cas (1). En 2020, deux études indépendantes ont tenté de vérifier ces résultats et donnent des perspectives pour cette maladie grave.

HYPOTHÈSE THÉRAPEUTIQUE

Le mécanisme d'amélioration de la fonction gauche suite au cerclage de l'AP dans les CMD s'expliquerait à différents niveaux. Tout d'abord, le cerclage de l'AP augmente la pression dans le VD et permettrait un shift du septum interventriculaire vers la gauche, amenant le VG dilaté en forme de « pomme » à une forme plus physiologique de « poire » (i.e. volume ventriculaire et insuffisance mitrale diminués) (Figure 1).

Figure 1



A. Cardiomyopathie dilatée du ventricule gauche (VG)
 B. Diminution de la dilatation du VG après cerclage de l'artère pulmonaire : shift vers la droite et hypertrophie du septum interventriculaire.
 Illustration adaptée de l'image du cœur normal du site www.cardiologiedesenfants.be.

Il permet également d'augmenter la post-charge du VD et stimulerait ainsi sa contractilité. Une hypertrophie du VD et surtout du septum interventriculaire s'installe avec un potentiel endogène de récupération et de repopulation des myocardiocytes qui s'étendent vers le VG. La fonction ventriculaire controlatérale en bénéficierait. C'est l'hypothèse de la capacité régénératrice des myocardiocytes et le crosstalk ventriculaire.

De plus, le cerclage de l'AP induirait une diminution de la pré-charge gauche, avec des pressions de remplissage télédiastolique/télesystolique plus favorables pour la fraction d'éjection du VG (principe des courbes de Frank-Starling).

En cas de récupération fonctionnelle cardiaque, avec la croissance, le cerclage peut progressivement être dilaté par ballon via cathétérisme cardiaque.

RÉSULTATS

Une première série (3) publiée en 2020 est une étude rétrospective, multicentrique (5 centres), réalisée aux USA, sans critères d'inclusion uniformes. Au total, 14 patients (âge médian de 5 mois) présentant une CMD avec dysfonction VG sévère (malgré traitement médicamenteux) mais fonction VD préservée, ont été inclus et ont bénéficié d'un cerclage de l'AP. Quatre patients ont présenté une fonction cardiaque améliorée ; 8 patients ont dû bénéficier d'une transplantation cardiaque ; et les deux derniers sont décédés.

La deuxième (4) série est une étude prospective, monocentrique ayant inclus 5 patients (âge médian de 8,6 mois) souffrant d'une CMD avec une fraction d'éjection de <30% et une fonction droite préservée. Trois patients ont récupéré une bonne fonction du VG ; un patient s'améliorant initialement s'est dégradé suite à une infection intercurrente et a dû être transplanté ; le dernier patient, sévèrement atteint à l'admission, n'a pas supporté l'intervention et a été mis sous assistance ventriculaire avant d'être transplanté avec succès. Aucun patient n'est donc décédé.

PERSPECTIVES

Ces deux dernières études ont des résultats prometteurs concernant la récupération de la fonction cardiaque dans les CMD avec IC sévère. Cependant, ce sont de petites cohortes, avec une durée de suivi limitée pour le moment. Nous ne pouvons donc pas encore affirmer que le cerclage de l'AP est l'unique facteur responsable de l'amélioration cardiaque (i.e. myocardite de résolution spontanée). Néanmoins, il s'agit d'une intervention techniquement

relativement simple, sans nécessité de circulation extra-corporelle, qui permet de gagner du temps afin de pouvoir bénéficier d'une transplantation cardiaque.

Les références citées ont permis d'établir des critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que des recommandations de la prise en charge per-opératoire de ces patients. Les Cliniques universitaires Saint-Luc, quant à elles,

soutiennent et appliquent dès à présent cette stratégie de traitement pour la CMD pédiatrique. Dans le futur, il est nécessaire de réaliser d'autres études prospectives afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques en jeu et le rôle du cerclage de l'AP dans la prise en charge des IC sévères pédiatriques.

RÉFÉRENCES

1. Schranz D, Recla S, Malcic I, Kerst G, Mini N, Akin-tuerk H. Pulmonary artery banding in dilative cardiomyopathy of young children: review and protocol based on the current knowledge. *Transl Pediatr.* 2019;8(2):151-60.
2. Schranz D, Veldman A, Bartram U, Michel-Behnke I, Bauer J, Akintürk H. Pulmonary artery banding for idiopathic dilative cardiomyopathy: a novel therapeutic strategy using an old surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(3):796-7.
3. Spigel ZA, Razzouk A, Nigro JJ, Karamlou TB, Kavarana MN, Roeser ME, et al. Pulmonary Artery Banding for Children With Dilated Cardiomyopathy: US Experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2020;23:69-76.
4. Di Candia A, Castaldi B, Bordin G, Cerutti A, Reffo E, Biffanti R, et al. Pulmonary Artery Banding for Ventricular Rehabilitation in Infants With Dilated Cardiomyopathy: Early Results in a Single-Center Experience. *Front Pediatr.* 2020;8:347.

La thérapie de resynchronisation cardiaque permet de diminuer le taux de transplantation cardiaque chez les patients pédiatriques et chez les patients atteints de cardiopathie congénitale

Christophe Vò

La thérapie de resynchronisation cardiaque (*Cardiac Resynchronization Therapy* (CRT)) connue également sous le nom de stimulation cardiaque biventriculaire, implique la stimulation simultanée des deux ventricules en vue d'instaurer une synchronisation ventriculaire. Elle est devenue un traitement établi chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite associée à un asynchronisme électrique. Chez ces patients, la CRT a été associée à une amélioration significative de la mortalité et de la morbidité.

De précédentes études ont montré que la CRT peut améliorer les symptômes d'insuffisance cardiaque et la fraction d'éjection dans les populations pédiatriques et/ou atteintes de cardiopathie congénitale, mais l'évaluation de la survie sans transplantation n'a pas encore été étudiée.

L'équipe de cardiologie pédiatrique de l'Université de Stanford a publié, cette année, une étude extrêmement intéressante et prometteuse à propos de l'évaluation de la survie grâce à l'utilisation de la thérapie de resynchronisation cardiaque dans les populations pédiatriques et/ou atteintes de cardiopathie congénitale. Cette étude rétrospective est basée sur l'analyse d'appariement selon le score de propension (*Propensity Score Matching* (PSM)). Des patients ayant bénéficié d'une CRT ont été appariés à des contrôles selon 21 indices de

comparaison. Les patients ayant bénéficié d'une CRT avaient, avant l'implantation de la CRT, moins de 21 ans ou avaient une cardiopathie congénitale, avaient une fraction d'éjection du ventricule systémique inférieure à 45%, une insuffisance cardiaque symptomatique et une asynchronie électrique significative. Les patients contrôles ont été inclus lorsqu'ils rencontraient les mêmes critères d'éligibilité que les patients CRT dans la même période d'étude (01/2004 – 12/2017). Après l'appariement selon le score de propension, 63 paires « patient CRT – patient contrôle » ont été identifiées, sans différence significative entre les groupes selon les indices de comparaison.

La transplantation cardiaque ou le décès a eu lieu dans 12 (19%) des patients CRT et 37 (59%) des patients contrôles avec un suivi médian de 2,7 ans (0,8-6,1 ans). L'utilisation de la CRT a donc réduit de manière importante le risque de transplantation cardiaque ou de décès.

L'analyse des sous-groupes révèle qu'aussi bien les patients atteints de cardiopathie congénitale que les patients suivis pour cardiomyopathie bénéficient de l'implantation d'une CRT. Chez les patients atteints de cardiopathie congénitale, il semble que les patients ayant un ventricule droit systémique bénéficie de manière significative de la CRT alors que les patients ayant une physiologie de ventricule unique n'atteignent pas le même bénéfice (mais

seuls 9 patients avec un ventricule unique ont été inclus dans l'analyse). Il n'y a pas eu de mortalité procédurale liée à l'implantation de la CRT et une infection systémique a été rapportée après implantation de la CRT.

L'étude conclut que dans les populations pédiatriques et/ou porteuses d'une cardiopathie congénitale avec une insuffisance cardiaque systolique symptomatique et une asynchronie électrique significative, la CRT est associée à une augmentation significative de la survie sans transplantation.

Etant donné que le problème de l'insuffisance cardiaque symptomatique avec asynchronisme est très hétérogène dans les populations pédiatriques et/ou porteuses d'une

cardiopathie congénitale, les études randomisées sont difficiles à mettre au point. L'analyse d'appariement selon le score de propension est un outil extrêmement utile pour évaluer cette problématique, même si, sur le plan épidémiologique, elle reste inférieure à l'étude contrôlée randomisée.

Sous réserve de ces considérations et en assumant que la méthodologie de l'étude est robuste, la CRT doit être considérée chez les patients pédiatriques et/ou porteurs d'une cardiopathie congénitale avec une insuffisance cardiaque systolique symptomatique et un QRS élargi à l'électrocardiogramme.

RÉFÉRENCE

1. Chubb H., Rosenthal DN, Almond CS, *et al.* Impact of Cardiac Resynchronization Therapy on Heart Transplant-Free Survival in Pediatric and Congenital Heart Disease Patients., *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020.

L'importance de l'exercice chez les patients présentant une circulation de Fontan

Mieke Roggen, Jelena Hubrechts

INTRODUCTION

La circulation de Fontan, ou dérivation cavo-pulmonaire totale, a été développée comme stratégie palliative pour les patients avec un seul ventricule fonctionnel. L'avantage de ce type de circulation est que le sang 'bleu' est séparé du 'rouge' - le patient n'est plus cyanosé - et que le ventricule unique est débarrassé de la surcharge de volume. Le désavantage est que le retour veineux systémique est dépourvu de ventricule sous-pulmonaire et repose sur des forces non cardiaques pour fournir une précharge au ventricule systémique. En conséquence, de nombreux patients Fontan ont une capacité d'exercice réduite, ce qui est principalement liée à une réserve de précharge insuffisante. Historiquement, une prise en charge médicamenteuse était favorisée par rapport à la rééducation physique.

PHYSIOPATHOLOGIE

En 2020, plusieurs articles intéressants montrent l'importance de l'exercice physique dans cette population. Une circulation de Fontan efficace repose sur une faible résistance vasculaire pulmonaire. Mais, même avec un gradient transpulmonaire bas, la précharge est restreinte en raison de la vasculature pulmonaire qui constitue un barrage. Afin d'améliorer le retour veineux systémique

vers les poumons, à la fois les muscles squelettiques périphériques et la pompe musculaire thoracique ont un rôle important. La pompe thoracique aspire le sang dans les poumons par une pression négative intrathoracique pendant l'inspiration et pousse le sang vers le cœur pendant l'expiration. La pompe musculaire périphérique, quant à elle, améliore le retour veineux systémique aussi bien au repos qu'à l'effort. Il a été démontré que la capacité d'exercice et le débit cardiaque systémique sont en corrélation avec la masse musculaire squelettique. Or, les patients Fontan sont prédisposés à une masse musculaire squelettique réduite, soit par diminution du flux sanguin, soit due à une cyanose chronique, soit encore par hypertension veineux systémique. Un autre élément défavorisant décrit dans ce groupe de patients concerne le taux d'adiposité plus élevé par rapport à un groupe de contrôle sans cardiopathie. Une nette corrélation existe avec le syndrome d'apnées du sommeil, le dysfonctionnement ventriculaire, la défaillance du circuit Fontan et une mortalité accrue.

Des études préliminaires suggèrent que le volume circulant s'améliore pendant l'exercice physique, ayant un effet bénéfique sur la privation chronique de précharge. Cela attribue à son tour au remodelage cardiaque. Finalement, l'exercice physique augmente le débit sanguin pulmonaire, permettant chez certains de ces patients de générer un flux pulsatile au niveau des artères

pulmonaires. Des recherches futures seront nécessaires afin de montrer l'effet positif sur les résistances vasculaires pulmonaires.

Il est important de souligner que non seulement la capacité physique et la fonction cardiaque s'améliorent, mais surtout la qualité de vie. De plus, sous réserve d'un dépistage préalable approfondi, aucun événement indésirable n'est signalé.

PERSPECTIVES

L'Université d'Alberta (Canada) a développé et testé un module d'entraînement par intervalles à haute intensité. Le MedBIKE™ est un ergomètre de télémédecine personnalisé, incorporant une plate-forme de jeu vidéo et

une transmission directe de la vidéo / audio du patient, de l'électrocardiographie, de l'oxymétrie de pouls et de l'intensité de l'entraînement, vers une supervision médicale à distance. Après une période de test en trois phases, la conclusion est que le MedBIKE™ a produit des réponses physiologiques similaires à celles d'un ergomètre de test d'effort cardio-pulmonaire. Le protocole d'entraînement par intervalles à haute intensité est sûr, faisable et agréable chez les jeunes avec une physiologie Fontan. Ce genre d'expériences est encourageant pour le futur de nos patients. La littérature scientifique étant convaincante, nous ne manquons de stimuler nos jeunes à faire du sport de manière régulière et efficace, d'autant plus durant cette période de confinement.

RÉFÉRENCES

1. Baker D, Tran D, Cordina R. The Fontan Circulation: Is exercise training the solution? *Progress in Pediatric Cardiology*. 2020; 59.
2. Scheffers L, vd Berg L, Ismailova G, Dulfer K, Takkenberg J, Helbing W. Physical exercise training in patients with a Fontan circulation : A systematic review. *Prev Cardiol*. 2020 Jul 27.
3. Rato J, Sousa A, Cordeiro S, Mendes M, Anjos R. Sports practice predicts better functional capacity in children and adults with Fontan circulation. *Int J Cardiol*. 2020. May 1;306:67-72.
4. Khoury M, Philips D, Wood P, Mott W, Stickland M, Boulanger P, *et al*. Cardiac rehabilitation in the pediatric Fontan population: development of a home-based high-intensity interval training programme. *Cardiol Young*. 2020 Oct;30(10):1409-1416.

Retour sur 25 ans de cardiologie pédiatrique

Stéphane Moniotte

Chaque année en Belgique, environ 1.000 enfants naissent porteurs d'une malformation cardiaque, et plus ou moins la moitié d'entre eux nécessitent un traitement. L'excellence dans la prise en charge et le traitement des malformations congénitales et acquises de l'enfant est le fruit d'une longue évolution de cette sous-spécialité médicale fascinante.

La cardiologie pédiatrique est en réalité une sous-spécialité très récente, apparue seulement dans la deuxième moitié du vingtième siècle. Avant l'amélioration des techniques chirurgicales et de la réanimation du nouveau-né, la grande majorité des patients nés avec une malformation cardiaque significative était malheureusement destinée à décéder dans les jours, les semaines ou les mois suivant la naissance.

Depuis 1936, date à laquelle le Dr Maude Abbott de Montréal a publié ses merveilleux atlas anatomiques

sous les auspices de l'*American Heart Association* (1), la compréhension de l'embryologie et l'imagerie de l'anatomie des différentes malformations ont fait un formidable bon en avant.

Les années '50 sont celles des premières corrections chirurgicales à cœur ouvert aux Etats-Unis, suite à la mise au point et l'utilisation avec succès de la technique de la circulation extracorporelle (CEC) par le chirurgien Walton Lillehey et son équipe, en 1955 (Minneapolis).

Le 25 janvier 1958, la couverture de Paris-Match est dédiée à la première correction chirurgicale en France d'une malformation cardiaque chez un enfant, la petite Danielle, opérée d'une communication inter-auriculaire à l'âge de 7 ans. Les images tirées de ce magazine illustrent les moyens techniques utilisés à l'époque et permettent de se rendre compte des progrès réalisés depuis lors. La taille de la pompe de CEC est impressionnante et son fonctionnement

requiert la présence de l'ingénieur qui l'a conçue. Treize donneurs de sang, dont 5 venus d'Outre-Atlantique vu la pénurie de donneurs, auront été nécessaires pour donner leur sang dans les 3 heures qui précèdent la chirurgie.

Depuis cette époque, des progrès remarquables ont transformé les malformations cardiaques dites incurables en affections reconnues et traitées en routine, conduisant le plus souvent à l'espérance d'une vie normale. Dès les années '50, les palliations et les traitements chirurgicaux de certaines malformations par chirurgie « à cœur fermé » ont été proposés. Il faudra attendre les années '60 pour que les chirurgies à cœur ouvert se généralisent, grâce au perfectionnement des techniques de circulation extra-corporelle. Dans les années '70, l'arrêt circulatoire et l'hypothermie profonde allaient ouvrir la voie nécessaire à la chirurgie réparatrice de la plupart des cardiopathies malformatives, y compris chez le jeune enfant.

L'éventail des possibilités de traitement s'est enfin enrichi, à la fin des années '80, des techniques du cathétérisme interventionnel. Celui-ci permet, grâce à l'introduction de divers cathéters dans le cœur via les vaisseaux sanguins, de fermer des communications anormales, d'élargir des communications indispensables, de dilater des vaisseaux et des valves, etc. La septostomie inter-auriculaire, qui permet d'élargir une communication entre les oreillettes, est réalisée en 1967 pour la première fois en Belgique à l'UCLouvain par le Professeur André Vliers, un an après la description de la technique par le Dr Rashkind aux Etats-Unis (2).

Dans cette revue des 20 dernières années de cardiologie pédiatrique clinique, nous proposons de revoir les progrès de cette spécialité qui ont permis l'amélioration constante de la prise en charge des patients.

LE DIAGNOSTIC ANTÉNATAL

La prise en charge des cardiopathies congénitales à révélation néonatale a été révolutionnée par la possibilité d'en faire le diagnostic in utero. Apparue au début des années 1970, le diagnostic anténatal par échocardiographie-Doppler, permet aujourd'hui un diagnostic précis dans la majorité des cas. L'amélioration de la qualité de l'imagerie obtenue ces 25 dernières années est le facteur principal responsable de ce progrès diagnostique.

En l'absence de diagnostic anténatal, le fœtus puis le nouveau-né atteint de cardiopathie grave suit un parcours semé d'embûches. La grossesse se poursuit en l'absence de diagnostic avec un risque de mort fœtale in utero. Après un accouchement dans une maternité générale, le diagnostic est suspecté plus ou moins rapidement en fonction de la gravité des symptômes et le nouveau-né est transféré dans un centre de référence en cardiologie pédiatrique, où le diagnostic est confirmé et précisé. Durant toute cette période, le risque de mortalité néonatale peut être élevé en fonction de la gravité de la cardiopathie.

La possibilité du diagnostic anténatal modifie ce parcours. D'une part, une interruption de grossesse peut être discutée si la cardiopathie est jugée non réparable. D'autre part, l'accouchement peut être programmé dans un centre spécialisé où la prise en charge médicale et chirurgicale peut être assurée dès la naissance. Un exemple typique pour lequel ces principes ont été démontrés est la transposition simple des gros vaisseaux, qui nécessite une prise en charge médico-chirurgicale précoce du patient.

Il importe donc de poursuivre les efforts déjà entrepris pour augmenter le pourcentage de cardiopathies diagnostiquées en période prénatale et d'organiser la possibilité de transfert in utero et de prise en charge obstétricale et cardiologique dans un centre spécialisé.

IMAGERIE DES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

Alors que l'angiographie biplan avait permis le diagnostic anatomique et l'étude fonctionnelle de la majorité des cardiopathies dans les années '70 et '80, le développement de l'échocardiographie transthoracique en mode M, puis en 2D et Doppler couleur, a grandement facilité la description des critères morphologiques précis caractérisant le spectre complet des malformations cardiaques congénitales. Rapidement, l'échographie a remplacé le cathétérisme diagnostique comme outil diagnostique de première ligne, et les chirurgies cardiaques ont été planifiées uniquement sur base des résultats de l'échographie transthoracique réalisée au lit du malade.

Plus récemment, l'échographie cardiaque s'est encore affinée, avec l'apparition de l'échocardiographie 3D (tridimensionnelle), particulièrement utile dans l'évaluation des valvulopathies et des shunts intracardiaques, et de l'échographie transœsophagienne. Cette dernière est aujourd'hui réalisable même chez des enfants de très petit poids (2-3kg), permettant l'évaluation peropératoire des patients, et réduisant drastiquement le nombre de ré-interventions précoces.

Parmi les nouvelles modalités d'imagerie apparues au cours des 20 dernières années, citons également l'angioscan cardiaque et le coroscaner, l'IRM cardiaque, l'échocardiographie de stress, le Doppler tissulaire, le PET Scan et l'échographie intravasculaire. Ces techniques diagnostiques, utilisées seules ou combinées, nous permettent actuellement de préciser de façon très fine la morphologie cardiaque, la fonction systolique et diastolique biventriculaire, ainsi que la perfusion et la viabilité myocardique. Le développement de la résonance magnétique nucléaire est particulièrement récent et relevant en cardiologie pédiatrique, grâce à l'évaluation morphologique et combinée que permet la technique, malgré son caractère non-invasif et non irradiant. Cette approche permet également la création de modèles tridimensionnels utiles dans la planification de certaines interventions chez les patients porteurs de cardiopathies complexes.

Comme évoqué plus haut, l'échocardiographie fœtale s'est elle aussi très fortement développée, et permet aujourd'hui d'offrir aux patientes des données diagnostiques, des conseils prénataux et une prise en charge de qualité.

PROCÉDURES PERCUTANÉES ET INTERVENTIONS HYBRIDES

Au cours des 20 dernières années, le cathétérisme interventionnel est devenu le « traitement de choix » pour une série de pathologies cardiaques malformatives, comme la sténose valvulaire pulmonaire, et ce quel que soit l'âge du patient.

Depuis la description de la manœuvre de Rashkind (septostomie atriale au ballonnet) en 1966, qui révolutionna le pronostic des patients avec transposition des grands vaisseaux, la sécurité et l'efficacité des procédures percutanées chez les nourrissons, les enfants et les adolescents a été confirmée par de très nombreuses publications. Les premières expériences publiées dans les années '60 concernaient essentiellement la fermeture percutanée de canaux artériels, mais rapidement, nous avons été témoins d'une véritable explosion des possibilités de traitement par cathétérisme, notamment suite à la fabrication d'une vaste gamme de cathéters, de ballons, de stents, de coils et de prothèses spécifiques à l'enfant.

Le cathétérisme interventionnel est aujourd'hui utilisé dans la prise en charge des patients avec sténose aortique, valvulaire ou supra-valvulaire; la coarctation de l'aorte, native ou postopératoire; les sténoses du lit vasculaire pulmonaire, acquises ou congénitales; ainsi qu'une grande variété d'obstructions « acquises », comme dans les chenaux de Mustard ou de Senning, après switch atrial pour transposition des grands vaisseaux.

La fermeture percutanée des canaux artériels est depuis longtemps devenue la technique de choix, y compris en période néonatale dans certaines équipes. La fermeture percutanée des communications inter-auriculaires (CIA) et du foramen ovale (PFO), ou des fenestrations de patients ayant bénéficié d'une opération de Fontan (anastomose cavo-pulmonaire totale) s'est également généralisée dans les années '90, grâce au développement de nouvelles générations de prothèses.

La fermeture des fistules coronaires, systémiques ou pulmonaires, et des communications inter-ventriculaires (CIV) musculaires s'est réalisée initialement dans les centres pionniers de Boston, Londres, Toronto et Houston. De nouvelles prothèses permettent aujourd'hui d'envisager la fermeture percutanée de certaines CIV périmembraneuses, malgré le risque de blocs auriculaires ou de lésions de la valve aortique, toute proche.

L'approche percutanée est aussi utilisée dans la dilatation de la voie d'éjection du ventricule droit dans la tétralogie de Fallot, ainsi que dans la perforation par

radiofréquence des valves pulmonaires chez les patients avec atrésie pulmonaire. Ces gestes s'accompagnent souvent de procédures plus complexes de réhabilitation de la vascularisation pulmonaire par l'introduction de stents endovasculaires dans les portions sténosées ou hypoplasiques du lit vasculaire pulmonaire. La disponibilité croissante de stents de tailles et de diamètres très variables a permis leur utilisation dans les coarctations de l'aorte ou les hypoplasies focales de l'arc aortique, dans les canaux artériels (pathologies ducto-dépendantes), dans le septum inter-auriculaire (pour faciliter le mixing sanguin dans les cardiopathies cyanogènes), dans certaines artérites inflammatoires (Takayasu), et dans de nombreux conduits chirurgicaux (conduits valvés VD-AP, shunts de Blalock, etc), le plus souvent de façon à différer la chirurgie de remplacement de quelques années.

Citons encore le remplacement valvulaire pulmonaire percutané, réalisé pour la première fois en Belgique en 2006, et rendu possible par le développement de la valve Melody par la firme Medtronic. Cette procédure offre de nombreux avantages : la procédure est sûre et ne dure qu'une à deux heures, le sternum ou le thorax ne doit plus être ouvert et il n'y a pas de nouvelle formation de brides autour du cœur. Le patient reste hospitalisé moins de 48 heures et ne ressent aucune douleur postopératoire, à l'exception d'un inconfort temporaire au niveau de l'aîne. Aucune revalidation et aucun traitement médical post-procédure (anticoagulation par exemple) n'est nécessaire et on constate une amélioration rapide de la capacité physique du patient. Ces procédures sont actuellement réalisées en routine dans quatre centres de référence belges.

Enfin, il arrive que certaines procédures basées sur l'utilisation de cathéters et de ballons de dilatation soient réalisées lorsque le patient est 'thorax ouvert' en salle d'opération, de façon à limiter la durée de l'intervention, et à faciliter l'accès des zones anatomiques d'intérêt au médecin responsable du geste par cathétérisme. On parle alors de chirurgie hybride. Les applications typiques sont la fermeture de certaines CIV musculaires, la dilatation des artères pulmonaires périphériques inaccessibles au chirurgien lors d'une procédure en cours pour remplacement d'une homogreffe ou d'un conduit VD-AP, ou encore dans la prise en charge de cardiopathies complexes de type hypoplasie du ventricule gauche.

LES PROGRÈS CHIRURGICAUX

La chirurgie des cardiopathies congénitales a présidé à la naissance de la chirurgie cardiaque, qu'il s'agisse de la chirurgie à cœur fermé (résection-anastomose de coarctation, shunt de Blalock) ou de la chirurgie à cœur ouvert (les premières interventions sous CEC ont concerné des patients atteints de cardiopathies congénitales). La chirurgie de l'adulte, valvulaire et coronarienne, a ensuite connu un essor extraordinaire et la chirurgie cardiaque

pédiatrique est passée à l'arrière-plan. Il est vrai qu'elle représente moins de 10% de l'ensemble des actes de chirurgie cardiaque pratiqués dans un pays développé comme la Belgique.

La plupart des malformations cardiaques congénitales sont réparées dans la très petite enfance, de façon à procurer le plus tôt possible dans la vie une qualité de vie et de développement optimale.

La chirurgie cardiaque pédiatrique devient de plus en plus une chirurgie néonatale. Les enfants opérés de cardiopathie congénitale deviennent ensuite des adultes, chez lesquels des ré-interventions sont souvent nécessaires. On estime que tout enfant dont la malformation cardiaque a été réparée nécessitera en moyenne 1,8 ré-interventions au cours de sa vie. Cette population est de plus en plus importante et va croître encore d'avantage dans les prochaines décennies (voir ci-dessous).

La chirurgie cardiaque n'est possible qu'entourée d'un environnement cardiologique, anesthésique et de soins intensifs pédiatriques spécifique. Les progrès réalisés dans ces domaines ont été considérables et on ne peut ici que les énumérer brièvement.

Comme évoqué ci-dessus, le domaine de la cardiologie pédiatrique a beaucoup évolué grâce au diagnostic précis permis par l'échocardiographie-Doppler, le développement des investigations par scanner ou IRM et l'essor considérable des techniques de cathétérisme interventionnel.

Dans le domaine de la CEC (Figure 8), nous retiendrons la miniaturisation des circuits de CEC, l'utilisation systématique de la normothermie (évitant les inconvénients hémorragiques et inflammatoires de l'hypothermie), la disparition de l'arrêt circulatoire hypothermique au profit de la perfusion cérébrale sélective, l'utilisation de l'ultrafiltration pour réduire les conséquences de la CEC sur l'équilibre hydro-électrolytique, l'emploi de produits anti-inflammatoires puissants (aprotinine), de techniques performantes de protection myocardique (cardioplégie sanguine chaude répétée) autorisant des réparations complexes avec clampage aortique prolongé.

Enfin, la réanimation post-opératoire s'est également transformée radicalement ces deux dernières décennies : technique de réanimation rapide avec extubation précoce, apparition de drogues inotropes puissantes à action sélective, traitement efficace des crises d'hypertension artérielle pulmonaire paroxystique (NO inhalé, sildénafil), possibilités d'assistance circulatoire prolongée par pompe centrifuge ou ventricule pneumatique para-corporel.

PRISE EN CHARGE DES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES À L'ÂGE ADULTE

Le nombre de patients avec cardiopathie congénitale atteignant l'âge adulte (*Grown-Up Congenital Heart disease* (GUCH)) et se présentant en consultation de cardiologie est

en constante augmentation. Ces patients sont soit porteurs d'une cardiopathie congénitale non diagnostiquée se révélant à l'âge adulte, soit présentent une cardiopathie connue, pour laquelle ils ont éventuellement bénéficié d'une ou de plusieurs interventions dans l'enfance.

Suite aux progrès du traitement des malformations cardiaques, on estime que la moitié des petits patients cardiaques ont actuellement dépassé l'âge de 18 ans. Ces adultes sont confrontés à un certain nombre de problèmes typiques de l'âge adulte et nécessitent un suivi médical adapté à la complexité de leur pathologie congénitale. Cette démarche nécessite la mise en commun de compétences complémentaires offertes par les services de Cardiologie, de Cardiologie Pédiatrique, de Chirurgie cardiovasculaire et de Médecine interne.

Au vu des progrès réalisés dans ce domaine et de la population grandissante de patients concernés, la prise en charge des patients 'GUCH' a fait l'objet de recommandations par la Société Européenne de Cardiologie, publiées en 2010 (3). Vu sa grande spécificité et la diversité des situations anatomo-cliniques rencontrées chez ces patients, un suivi en milieu spécialisé et la création de centres de référence sont clairement justifiés, en particulier chez les patients avec cardiopathie cyanogène.

LES PROGRÈS DE LA GÉNÉTIQUE

La cardiologie pédiatrique a été très influencée par les progrès réalisés ces dernières années dans le domaine de la génétique humaine. Les gènes codent pour un grand nombre d'anomalies cardiovasculaires qui atteignent les enfants. La description des syndromes cliniques associés à des cardiopathies est notamment très importante pour le diagnostic génétique et la prise en charge (multidisciplinaire) de ces enfants.

Parmi les pathologies pour lesquelles les progrès génétiques ont permis des avancées importantes, citons le syndrome du QT long, ou encore les syndromes de Marfan, de Williams, de Noonan, de Turner ou le syndrome de Down (Trisomie 21).

Le raffinement des techniques de caractérisation du génome a aussi permis de mieux comprendre des pathologies caractérisées par des mutations ou des microdélétions plus subtiles, telles que celles rencontrées dans le syndrome de microdélétions 22q11.

Les avancées considérables de la génétique moléculaire ont permis d'identifier de nombreux gènes responsables des cardiopathies congénitales. Le conseil génétique permet aujourd'hui d'intégrer ces connaissances génétiques en cardiologie clinique, et d'offrir d'avantage d'informations à tous les patients et leurs familles dans le cadre d'une consultation souvent pluri-disciplinaire entre les services de génétique médicale et de cardiopédiatrie. Les données plus précises obtenues par séquences encore plus précises du génome permettent d'améliorer

les corrélations génotype-phénotype et d'établir à long terme des concepts thérapeutiques et préventifs adaptés spécifiquement à l'anomalie génétique de chaque patient. Les questions généralement posées par les familles peuvent le plus souvent être adressées sur base des connaissances accumulées au cours des 20 dernières années. Elles concernent l'hérédité des cardiopathies, les risques de récurrence et/ou de transmission, les risques liés aux autres membres de la famille, la disponibilité et la fiabilité des tests génétiques et les moyens de prévention. Ces questions sont spécifiques aux médecins généticiens qui y répondent aujourd'hui sous forme d'une consultation de conseil génétique. Etant donné qu'un diagnostic génétique a non seulement des conséquences pour l'individu atteint, mais également pour la famille entière, cette consultation de conseil génétique est désormais considérée comme une médecine de famille, une médecine du quotidien.

ET ENFIN UNE PANDÉMIE EN 2021

Ces derniers mois, la spécialité a à nouveau été au cœur de l'actualité, avec l'apparition de cas inhabituellement fréquents de vasculaires et de myocardites survenues dans les 4-6 semaines suivant une infection par le Sars-CoV-2. Avec un tableau clinique proche de la maladie de Kawasaki, cette entité appelée MISC ou PIMS-TS (*Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children ou Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2 infection*) affecte

essentiellement les jeunes enfants. Il est intéressant de noter qu'une résurgence de cas similaires avec déjà été documentée en 2005, lors de l'apparition d'une autre souche de coronavirus (CoV-NH) (4).

La pathologie répond heureusement au traitement classique d'une vasculaire : immunoglobulines intraveineuses, traitement anti-inflammatoire puis antiagrégant par aspirine, et éventuellement corticothérapie dans les cas plus sévères, avec choc cardiotonique et altération profonde de la fonction ventriculaire gauche (5-6).

Bien que le développement de complications coronaires soient plutôt rares chez ces patients, les conséquences à plus long terme de ce syndrome sont encore inconnues. Le suivi au long cours de ces patients est donc très important.

CONCLUSIONS

La cardiologie pédiatrique et ses disciplines annexes (chirurgie, anesthésie, réanimation, génétique) ont connu une révolution spectaculaire et des avancées de taille au cours des 20 dernières années. Grâce à ces progrès, la toute grande majorité des cardiopathies congénitales peuvent être prises en charge de façon correctrice, et permettent d'offrir aux patients une vie de qualité. Il en résulte également une prise en charge optimisée de la population grandissante de patients adultes porteurs d'une cardiopathie congénitale, qui justifie la création de centres d'excellence spécialisés dans ce domaine.

RÉFÉRENCES

1. Abbott, M. (1936). Atlas of Congenital Cardiac Disease. New York.
2. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. JAMA. 1966 Jun 13;196(11):991-992.
3. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010 Dec;31(23):2915-57.
4. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. J Infect Dis. 2005 Feb 15; 191(4): 499-502.
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020;395(10239):1771-1778.
6. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10239):1741-1743.

Eliquis[®]
apixaban

ELIQUIS[®] COMPRIMÉS PELLICULÉS

20 x 2,5 mg	€ 49,50
60 x 2,5 mg	€ 83,15
168 x 2,5 mg	€ 215,93
56 x 5 mg	€ 78,23
168 x 5 mg	€ 215,93

**Vivre des moments
uniques**

ELIQUIS[®] : unique par son triple impact^{*1}

Moins
d'**AVC/embolies
systémiques**

Moins
de **saignements
majeurs**

Moins
de **décès**

L'AOD le plus prescrit dans le monde et en Belgique^{2,3}

ELIQUIS[®] est le seul AOD ayant démontré - par rapport aux AVK - une réduction nette et significative tant des AVC et embolies systémiques ($p = 0,01$), que des saignements majeurs ($p < 0,001$), que de la mortalité ($p = 0,047$) chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire non-valvulaire*

Il existe un plan de minimisation des risques (RMP) pour ce produit. Veuillez le consulter/télécharger sur le site de l'AFMPS : https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma

* Basé sur les résultats des études pivotales de phase 3 des différents NOACs disponibles en Belgique et au Luxembourg^{1,4,6}

1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365, 981-992. 2. IQVIA data Belgium Q1 2020. 3. IQVIA MIDAS, DoT Q1 2020.

4. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104. 5. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-91. 6. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.

AOD : anticoagulant oral direct AVK : anti-vitamine K AVC : accident vasculaire cérébral

200882 - Septembre 2020



Bristol Myers Squibb[™]



INNOVATIONS 2020 EN DIABÉTOLOGIE

L'insuline URLi (Lyumjev®) est une nouvelle formulation d'insuline lispro développée pour reproduire de manière plus étroite la sécrétion physiologique d'insuline prandiale grâce à son action plus rapide et sa durée d'effet raccourcie. L'URLi a été récemment commercialisée en Belgique et est destinée aux adultes diabétiques. Comparée à la lispro, son utilisation est associée à une réduction significative des excursions glycémiques postprandiales dans le DT1 et le DT2. Utilisée dans des schémas d'injection multiples, l'URLi permet d'accroître le TIR diurne par rapport à la lispro, et de réduire le temps passé en hypoglycémie chez les patients porteurs de pompes à insuline.

Michel P. Hermans

MOTS-CLÉS ▶ Insuline lispro, glycémie postprandiale, diabète, hypoglycémie, temps dans la cible, pompe à insuline

Lyumjev®: a new rapid insulin formulation

Insulin URLi (Lyumjev®) is a novel formulation of insulin lispro that was developed to more closely mimic the physiological secretion of prandial insulin, owing to its faster action and shortened duration of effect. URLi was recently marketed in Belgium and is intended for adult diabetics. Compared to lispro, its use is associated with decreased postprandial glycemic excursions in both Type 1 and Type 2 diabetic patients. When used in multiple injection regimens, URLi was demonstrated to increase diurnal time in range compared to lispro, in addition to reducing the time spent in hypoglycaemia in patients using insulin pumps.

KEY WORDS

Insulin lispro, postprandial glucose, diabetes, hypoglycemia, time in range, insulin pump

SOMMAIRE

Insuline Lyumjev®: une nouvelle insuline rapide

CORRESPONDANCE

Pr. Michel P. Hermans
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Dualités d'intérêt
Cet article est réalisé avec le soutien financier d'Eli Lilly. Tous les textes sont et restent sous la responsabilité de leur auteur

ABRÉVIATIONS

CGM : mesure continue du glucose interstitiel (*Continuous Glucose Measurement*) ; CSII : pompe à insuline (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) ; DT1 : diabète de type 1 ; DT2 : diabète de type 2 ; FGM : Flash Glucose Monitoring ; GAJ : glycémie à jeun ; GPP : glycémie postprandiale ; HbA1c : hémoglobine glyquée A1c ; MDI : injections multiples d'insuline (*Multiple Daily Injections*) ; PD : pharmacodynamique ; PK : pharmacocinétique ; TAR : temps passé au-delà de la cible (*Time Above Range*) ; TBR : temps passé sous la cible (*Time Below Range*) ; TIR : temps passé dans la cible (*Time In Range*) ; URLi : insuline Lyumjev®

INTRODUCTION

Chez les patients diabétiques traités par insuline, les objectifs d'un bon contrôle glycémique comportent l'atteinte des cibles personnalisées d'HbA1c, de glycémie à jeun (GAJ) et de glycémie postprandiale (GPP). Le contrôle de cette dernière contribue de manière substantielle au contrôle glycémique global (1). Une élévation pathologique de la GPP est également associée à un risque cardiovasculaire accru, indépendamment d'une hyperglycémie à jeun. La mesure de la GPP (1-2 heures après les repas) permet d'objectiver si elle dépasse l'objectif habituel (<180 mg/dL), et le cas échéant d'intervenir sur cette élévation pour améliorer le contrôle du diabète (2).

Depuis quelques années, la plupart des patients diabétiques de type 1 (DT1) et certains diabétiques de type 2 (DT2) insulino-traités bénéficient de la mesure continue du glucose interstitiel (CGM ; *Continuous Glucose Measurement*; FGM ; *Flash Glucose Monitoring*) à l'aide de capteurs sous-cutanés. Ces mesures permettent d'objectiver en détail leurs glycémies au cours du nyctémère, et leur utilisation a mené à définir de nouvelles cibles individuelles pour estimer le contrôle glycémique au-delà des cibles d'HbA1c, à savoir (i) le temps passé dans la cible (**TIR**; *Time In Range*); (ii) le temps passé sous la cible (**TBR**; *Time Below Range*), équivalent aux périodes cumulées de glycémies basses et d'hypoglycémies, symptomatiques ou non; et (iii) le temps passé au-delà de la cible (**TAR**; *Time Above Range*) (3).

ANALOGUES D'INSULINE À ACTION RAPIDE

Pour un contrôle optimal de la glycémie, les injections d'insuline chez les patients DT1 et DT2 devraient reproduire, autant que faire se peut, les insulinémies observées physiologiquement chez les sujets sains, à jeun et en PP. Au cours des dernières décennies, des analogues d'insuline à action rapide ont vu le jour. Ces molécules ont été modifiées de manière à accélérer le début d'activité et raccourcir la durée d'action de ces insulines rapides, en modifiant notamment les propriétés d'auto-assemblage de l'insuline en complexes multimériques, dont le délai de dissociation après injection contribue à ralentir leur début d'activité et à augmenter leur durée d'action. Dans le cas de l'insuline lispro, la permutation de deux acides aminés (proline et lysine) en position 28 & 29 a permis d'obtenir un analogue d'insuline à action rapide moins propice à former des dimères et des hexamères, et donc plus rapidement disponible sous forme de monomères circulants pour stimuler le récepteur de l'insuline des tissus-cibles (4).

Les analogues d'insuline à action rapide (aspart, lispro, et glulisine) sont utilisés dans les schémas insuliniques [basal + prandial] pour les injections prandiales, dont

l'administration est recommandée endéans 15-20 minutes avant les repas principaux. Néanmoins, de nombreux patients les administrent juste avant les repas, ce qui ne permet pas toujours de contrôler de manière optimale la GPP et le risque d'hypoglycémies postprandiale ou à distance des repas (5). Ces analogues sont également utilisés dans les pompes à insuline.

INSULINE URLi

L'insuline **URLi** (**Lyumjev**®) est une nouvelle formulation d'insuline lispro destinée à reproduire plus fidèlement la sécrétion PP d'insuline en conditions physiologiques grâce à la présence de deux excipients, à savoir (i) le **citrate**, qui accélère l'absorption sous-cutanée de l'insuline via un accroissement localisé de la perméabilité vasculaire ; et (ii) le **treprostinil**, un analogue de prostacycline approuvé pour le traitement de l'hypertension pulmonaire, qui induit une vasodilatation locale, sans effets systémiques, et indétectable dans le plasma aux doses utilisées dans l'URLi (6,7).

PHARMACOCINÉTIQUE & PHARMACODYNAMIQUE DANS LE DT1 ET LE DT2

COMPARAISON AVEC LISPRO

Par rapport à l'insuline lispro « conventionnelle », la nouvelle formulation de lispro confère à l'URLi des propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) plus physiologiques, avec une apparition plus précoce dans le sérum (de 5 min), un effet glycémique plus rapide (de 10 min), davantage d'exposition insulinique au cours des 15 min suivant l'injection (8x), et une réduction nette (-43%) d'exposition résiduelle à l'insuline ≥3 heures après injection, sur la base d'études PK/PD et d'études de clamps.

Dans une étude randomisée croisée et en double aveugle comparant URLi & lispro chez des DT1 traités par injections multiples d'insuline (*multiple daily injections* ; MDI) ou par pompe à insuline (*continuous subcutaneous insulin infusion* ; CSII), l'URLi apparaissait plus rapidement en circulation, avec davantage d'exposition au cours des 15 premières minutes. Le début d'effet d'URLi, mesuré par clamp, était plus rapide, et la durée des effets tardifs (≥ 4 h) nettement plus courte. L'exposition et l'action glycémique globales étaient semblables entre URLi et lispro, permettant en pratique une conversion d'unités de 1 pour 1 entre ces deux insulines rapides (7,8). Au cours d'une étude randomisée en double aveugle et croisée chez des DT1 traités par CSII et prenant des repas-tests,

l'URLi a réduit substantiellement l'aire sous la courbe de l'élévation postprandiale du glucose (9).

URLi U-200 vs U100

Une étude randomisée a testé chez des sujets sains, à l'aide de clamps, l'administration d'URLi sous-cutanée à 2 concentrations différentes (200 U/mL [U-200] et 100 U/mL [U-100]). Elle a montré la bioéquivalence de ces 2 formulations en termes de PK et d'effets sur la disposition du glucose (7). Ces données confirment la possibilité pour les individus de passer d'une formulation U100 à une formulation U200 en utilisant une conversion d'unités de 1 pour 1.

COMPARAISON À D'AUTRES ANALOGUES RAPIDES

Dans une étude randomisée croisée et en double aveugle chez des DT1 recevant des repas-tests et de la glargine comme insuline basale, l'URLi avait une absorption plus rapide et une durée d'exposition moindre que celles des analogues rapides lispro, aspart et faster aspart. L'exposition à l'insuline URLi au cours des 15 premières minutes était 5x plus élevée que celles observées sous lispro et aspart, et 1.5x plus élevée que celle générée par faster aspart. La durée d'exposition à l'insuline prandiale était réduite de 45-50 min par rapport à ces 3 analogues rapides. Les élévations de PPG après repas-tests étaient moindres sous URLi par comparaison aux élévations de PPG avec les trois analogues rapides testés, une diminution statistiquement significative par rapport à lispro et aspart (10).

ETUDES DE PHASE 3 - DT1 ET DT2

PRONTO-T1D

Cette étude randomisée d'une durée de 26 semaines avait pour but de démontrer la non-infériorité (marge d'HbA1c de 0.4%) de URLi par rapport à lispro sur le taux d'HbA1c au terme de l'étude chez des DT1 traités par MDI et insuline basale. Les objectifs secondaires comparaient l'élévation des PPG après repas-tests (en termes de supériorité de URLi) ; l'HbA1c entre lispro administrée aux repas (en double aveugle avec URLi administrée aux repas) vs. URLi administrée en post-repas (en open label & en termes de non-infériorité de URLi) ; et la survenue/sévérité des hypoglycémies tout venant ou postprandiales (11). PRONTO-T1D a démontré la non-infériorité d'URLi (administrée aux repas ou post-repas) vs lispro administrée aux repas sur l'HbA1c à 26 semaines.

En termes d'élévation des PPG après repas-tests, l'URLi administrée aux repas a montré une supériorité vs lispro pour contrôler les excursions postprandiales. Il n'y avait pas de différences significatives concernant le taux global d'hypoglycémies, d'hypoglycémies postprandiales (≤ 4

h des repas) et la survenue d'hypoglycémies nocturnes entre URLi et lispro. Il y avait statistiquement moins d'hypoglycémies tardives (>4 h des repas) sous URLi que sous lispro administrées aux repas. Les effets secondaires tout venant ou graves et les arrêts de traitements en cours d'étude étaient comparables dans les 3 groupes (URLi aux repas, URLi après repas, et lispro aux repas). Les réactions aux sites d'injections des analogues rapides étaient peu fréquentes, généralement faibles à modérées, et plus fréquentes sous URLi (2.7% vs 0.2% avec lispro).

PRONTO-T1D EXTENSION

Cette étude d'efficacité et de sécurité a évalué une période de 26 semaines additionnelles de traitement par URLi ou lispro dans le cadre d'une extension de l'étude PRONTO-T1D. Après 52 semaines, il n'y avait pas de différences significatives entre ces deux insulines en terme d'HbA1c. Les proportions de patients avec HbA1c <7 % à la semaine 52 étaient similaires (URLi, 26,8 % ; lispro, 24,5 %). Concernant les glucométries capillaires, les moyennes à 1h et 2h après repas étaient statistiquement inférieures avec URLi qu'avec lispro. Le taux et l'incidence d'hypoglycémies graves, documentées, et postprandiales étaient semblables entre les traitements, et inférieur (-31%) dans la période >4 h après repas. Des réactions au point d'injection ont été signalées par 3,3 % des patients sous URLi et 0,9 % sous lispro. Le contrôle glycémique global et l'amélioration des glucométries capillaires sous URLi vs lispro étaient observés tout au long de la période de 52 semaines. Ceci suggère que l'efficacité d'URLi est préservée au cours d'un traitement à long terme dans le DT1. Aucun problème de sécurité à long terme n'a été identifié avec l'URLi (12).

PRONTO-T2D

Cette étude randomisée en double aveugle d'une durée de 26 semaines avait pour but de démontrer la non-infériorité (marge d'HbA1c de 0.4%) de URLi par rapport à lispro sur le taux d'HbA1c au terme de l'étude chez des DT2 traités par insuline basale et ≥ 1 bolus d'insuline prandiale, ou par 2 injections quotidiennes d'insuline pré-mélangées, et recevant ≤ 3 agents hypoglycémisants oraux. Les objectifs secondaires comparaient l'élévation des PPG 1h ou 2h après repas-tests et le taux d'HbA1c en fin d'étude (en termes de supériorité de URLi) (13).

PRONTO-T2D a montré la non-infériorité d'URLi vs lispro concernant l'HbA1c en fin d'étude. Il n'y avait pas non plus de différences entre ces analogues rapides concernant les doses d'insuline totales, basales ou prandiales en fin d'étude. L'URLi était supérieure à la lispro dans le contrôle des excursions des PPG suivant les repas-tests, avec des élévations glycémiques statistiquement moindres après 30, 60, 120, 180, et 240 minutes. Il n'y avait pas de différences entre URLi et lispro sur la survenue d'hypoglycémies tout venant ou d'hypoglycémies

nocturnes. Les effets secondaires observés avec les deux analogues ne différaient pas. Les réactions aux sites d'injections étaient peu fréquentes (URLi 1.5% et lispro 0.7%) et généralement mineures.

ÉTUDE PRONTO-T1D CGM SUBSTUDY

L'objectif primaire de cette étude, en double-aveugle (URLi et lispro aux repas) ou en « open label » (URLi après repas), était de comparer chez des DT1 les effets de URLi et lispro pendant 26 semaines sur l'aire glycémique incrémentale pendant 120 minutes suivant un petit-déjeuner pris au terme de l'étude. Les objectifs secondaires étaient de comparer, à l'aide des données de CGM (Dexcom G4 Platinum®, avec CGM « à l'aveugle » d'une durée pouvant aller jusqu'à 14 jours), le TIR (71-180 mg/dL), le temps passé en hypoglycémie (<50 mg/dL), le TAR (>180 mg/dL), et la variabilité glycémique sous URLi et lispro (14).

Par rapport à la lispro, l'URLi réduisait l'élévation des PPG. L'URLi aux repas améliorait non significativement (vs lispro) le TIR, la moyenne glycémique et celle des élévations de PPG aux repas sur base des données de CGM de 24 H. L'URLi prise aux repas était supérieure à l'URLi post-repas en termes de TIR, de TAR, et de moyennes glycémiques ou d'excursions de PPG. Sur base des valeurs de CGM en période diurne (pendant laquelle la majorité des repas sont consommés), l'URLi prise aux repas améliorait significativement le TIR par rapport à la lispro ou à l'URLi post-repas, et diminuait le TAR par rapport à l'URLi prise après repas.

URLI ET POMPES À INSULINE

PRONTO-PUMP

Cette étude randomisée de phase 3, croisée et en double aveugle, a documenté et comparé chez des DT1 avec pompe externe à insuline (CSII) infusant URLi ou lispro, et mesurant leur glucose interstitiel par CGM ou par FGM, le taux de survenue d'échecs d'infusion de l'insuline à partir de la pompe. Les patients utilisaient leur pompe à insuline personnelle (MiniMed 530G, 630G ou 640G) tout au long de l'étude, et devaient utiliser les réservoirs MiniMed® Reservoir et les sets de perfusion MiniMed® Mio®. Les échecs d'infusion étaient estimés sur la base des alarmes d'occlusion de cathéters émises par la pompe et/ou la survenue d'une hyperglycémie majeure (>250 mg/dL) et inexplicite, ne répondant pas endéans l'heure à l'administration d'un bolus d'insuline correcteur. Le taux d'échecs d'infusion était faible avec les deux insulines, avec des taux d'alarmes pour occlusion de 0.05/mois (URLi) et 0.03/mois (lispro), respectivement, confirmant la sécurité d'utilisation d'URLi chez les patients traités par CSII (15).

On a observé dans cette étude une durée significativement allongée du TIR pendant les 120 min suivant le petit-déjeuner, et une tendance à une meilleure HbA1c en fin

d'étude et une réduction du temps passé en hypoglycémie sous URLi vs lispro, chez des patients utilisant des doses semblables d'insuline totale ou prandiale et des programmations de pompes comparables. Les effets secondaires rapportés étaient majoritairement mineurs et n'entraînaient pas d'arrêt de traitement : 46.9% (URLi) et 18.8% (lispro). Il s'agissait notamment de réactions aux sites d'infusion, davantage rapportés sous URLi (18.4%) que sous lispro (8.3%).

PRONTO-PUMP 2

Cette étude de phase 3, randomisée, d'une durée de 16 semaines, en double aveugle et avec bras parallèles, avait pour objectif principal de démontrer chez des DT1 traités par CSII (avec CGM et le logiciel de la pompe calculant les bolus) (i) la non-infériorité d'URLi vs. lispro en terme d'HbA1c en fin d'étude dans le cadre d'un protocole visant l'atteinte de cibles glycémiques (objectif primaire) ; et (ii) la supériorité d'URLi par rapport à lispro en termes d'élévation de la PPG à 1h et 2 h d'un repas-test et de TIR diurne et/ou nyctéméral. Le taux de base d'insuline et les bolus prandiaux ou correcteurs délivrés par la pompe visaient à atteindre les objectifs de bon contrôle glycémique par une approche « treat-to-target » : GAJ ou glycémie avant repas de 100 mg/dL (dans une fourchette de 80 à <110 mg/dL) ; glycémie au coucher entre 90 et 130 mg/dL, et PPG <180 mg/dL (60-120 min après prise du repas). Les résultats de cette étude ont été présentés sous forme de communication affichée à l'EASD (16).

PRONTO-Pump 2 a montré la non-infériorité d'URLi vs lispro en termes de valeur d'HbA1c en fin d'étude, et la supériorité d'URLi vs lispro à contrôler les PPG après 1h et 2h d'un repas-test. Les aires glycémiques postprandiales pour l'ensemble des repas, documentées par CGM, étaient également significativement réduites sous URLi vs lispro. Le TIR en fin d'étude était semblable pour les 2 insulines, de même que le taux d'hypoglycémies nocturnes. Par rapport à lispro, l'URLi permettait de réduire considérablement le pourcentage de temps en hypoglycémie (54 mg/dL) au cours de la nuit et sur 24 h (différence moyenne de traitement au moindre carré de 0,97% et -0,52% respectivement, $p < 0,05$ dans les deux cas). Le groupe infusant l'URLi présentait moins d'hypoglycémies de tous types et d'hypoglycémies diurnes que le groupe recevant lispro, et moins d'hypoglycémies postprandiales 2-4 h après les repas. Les patients sous URLi passaient moins de temps en hypoglycémie que ceux sous lispro, sur la base des données CGM en fin d'étude. Les doses d'insuline sous forme de bolus et le rapport entre les doses d'insuline bolus et la dose totale d'insuline étaient significativement moindres sous URLi à la semaine 16.

Les effets secondaires étaient modérés dans les deux groupes. L'incidence d'effets indésirables liés au traitement était plus élevée avec l'URLi (60,5 % contre 44,7 %), principalement des réactions et des douleurs au point de perfusion. La majorité des réactions au point de perfusion

étaient légères ou modérées, et 3,3 % des patients traités par URLi ont interrompu le traitement en raison de ces événements.

EN PRATIQUE

L'insuline URLi (Lyumjev®) est destinée aux adultes diabétiques. L'insuline Lyumjev® peut être utilisée pendant la grossesse si l'état clinique le justifie, et peut être utilisée également pendant l'allaitement.

Lyumjev® est disponible sous 5 formes [conditionnements]:
(i) stylos pré-remplis KwikPen™ de 100 U/mL [5 x 3 mL];
cartouches à 100 U/mL [5 x 3 mL] pour stylos réutilisables;
(iii) stylos pré-remplis KwikPen™ junior à 100 U/mL, gradués par 0.5 unités [5 x 3 mL]; stylos pré-remplis KwikPen™ à 200 U/mL [5 x 3 mL]; et flacons à 100 U/mL [1 x 10 mL].

CONCLUSION

L'insuline URLi (Lyumjev®) est une insuline rapide basée sur une nouvelle formulation de lispro. Elle est caractérisée par une absorption significativement plus rapide aux sites d'injection ou d'infusion sous-cutanés. L'URLi est destinée aux patients adultes diabétiques traités par injections multiples d'insuline ou par CSII. Comparée à la lispro, son utilisation est associée à une réduction des excursions glycémiques postprandiales dans le DT1 et le DT2. Lorsqu'utilisée dans des schémas d'injection multiples, l'URLi permet d'accroître le TIR diurne par rapport à la lispro, et de réduire le temps passé en hypoglycémie chez les patients porteurs de pompes à insuline. Son utilisation est bien tolérée, une faible minorité de patients rapportant des réactions mineures aux sites d'injection.

Tableau. Caractéristiques des essais cliniques de Phase 3 avec URLi résumés dans cet article

Nom de l'étude	n patients	type de diabète	durée (semaines)	type d'étude	comparateur	objectif principal	objectifs secondaires principaux	CGM / FGM (%)	référence
PRONTO-T1D	1222	T1D	26	randomisée; bras parallèles; double aveugle (URLi & lispro aux repas) et open-label (URLi post-repas)	lispro	HbA1c à 26 semaines (non-infériorité d'URLi au repas)	PPG 1 h et 2 h après repas-test (supériorité d'URLi au repas); HbA1c à 26 semaines (non-infériorité d'URLi post-repas)	11,6	11
PRONTO-T1D Extension	893	T1D	52	randomisée; bras parallèles; double aveugle (URLi & lispro aux repas)	lispro	efficacité : HbA1c à 26 semaines; valeurs et excursions des glucométries capillaires pré- & post-repas; dose d'insuline; sécurité; hypoglycémies; effets secondaires			12
PRONTO-T1D CGM substudy	269	T1D	26	randomisée; bras parallèles; double aveugle (URLi & lispro aux repas) et open-label (URLi post-repas)	lispro	aire incrémentale d'élévation glycémique (0-120 min) d'un petit-déjeuner (URLi & lispro aux repas)	TIR; durée CGM <50 mg/dL; TAR; variabilité glycémique	100	14
PRONTO-Pump	49	T1D	12	randomisée; cross-over; double aveugle (URLi & lispro)	lispro	taux d'échecs d'infusion d'insuline (alarmes d'occlusion ou hyperglycémie inexpliquée réfractaire au bolus correcteur)		100	15
PRONTO-Pump 2	432	T1D	16	randomisée; bras parallèles; double aveugle (URLi & lispro); CGM (simple aveugle)	lispro	HbA1c à 16 semaines (non-infériorité d'URLi)	PPG 1 h et 2 h après repas-test (supériorité); HbA1c à 16 semaines (supériorité); TIR diurne (supériorité); TIR nyctéméral (supériorité)	100	16
PRONTO-T2D	673	T2D	26	randomisée; bras parallèles; double aveugle	lispro	HbA1c à 26 semaines (non-infériorité d'URLi au repas)	PPG 1 h et 2 h après repas-test (supériorité); HbA1c à 26 semaines (supériorité)	0	13

RÉFÉRENCES

1. Edelman SV, Liu R, Johnson J, Glass LC. AUTO-NOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2132-40.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2020: glycemic targets. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):S66-76.
3. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretations: recommendations from the International Consensus on Time In Range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593-603.
4. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocrine Reviews*. 2020;41:733-55.
5. Slattery D, Amiel A, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med*. 2018;35:306-16.
6. Klaff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1799-807.
7. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E, Dellva MA, Coutant DE, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetics and glucodynamics of ultra rapid lispro (URLi) versus Humalog® (lispro) in younger adults and elderly patients with type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:1589-99.
8. Leohr J, Dellva MA, Carter K, Labell ES, Linnebjerg H. Ultra-rapid lispro (URLi) accelerates insulin lispro absorption and insulin action vs. Humalog (lispro) consistently across study populations: A meta-analysis of pharmacokinetic and glucodynamic data. *Diabetes*. 2020;69(suppl 1):1040-P.
9. Kazda C, Leohr J, Liu R, et al. Ultra rapid lispro (URLi) shows faster absorption of insulin lispro vs. Humalog® (Lispro) during insulin pump (CSII) use in patients with T1D. *Diabetes*. 2018;67(suppl 1). Abstract 1006-P.
10. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, LaBell E, Zijlstra E, Kapitza C, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1789-98.
11. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1799-807.
12. Bue-Valleskey J, Klaff L, Cho JI, Dellva MA, Schloot NC, Tobian J, et al. Long-term efficacy and safety of Ultra Rapid Lispro (URLi) in adults with type 1 diabetes: The PRONTO-T1D Extension. *Diabetes Ther*. 2021;12:569-580.
13. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, Jinnouchi H, Chang AM; PRONTO-T2D Investigators. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care*. 2020;43:2991-8.
14. Malecki MT, Cao D, Liu R, Hardy T, Bode B, Bergenstal RM, Bue-Valleskey J. Ultra-rapid lispro improves postprandial glucose control and time in range in type 1 diabetes compared to lispro: PRONTO-T1D continuous glucose monitoring substudy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22:853-60.
15. Bode B, Garg S, Norwood P, Morales C, Hardy T, Liu R, Ignaut D. Compatibility and safety of ultra rapid lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: PRONTO-Pump study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23:41-50.
16. Warren M, Cho J, Liu R, Tobian J, Ignaut D. Improved postprandial glucose control with Ultra Rapid Lispro (URLi) versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(suppl 1):OP-10-58.



A path towards improved
postprandial glycaemic control
for adult patients
with diabetes mellitus.

NEW! Lyumjev™ a novel ultra-fast formulation
of insulin lispro, dosed 0-2 min before the
start of the meal significantly improving
postprandial glucose control versus Humalog¹.

1. SPC Lyumjev - Last approved version

▼ 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.

This material is meant only for individuals allowed by law
to prescribe or deliver medicines.

Prescription medicine

PP-UR-BE-0019 - NOVEMBER 2020

LYUMJEV™
(insulin lispro)

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Lyumjev 100 unités/mL solution injectable en flacon Lyumjev 100 unités/mL solution injectable en cartouche Lyumjev 100 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Lyumjev 200 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Lyumjev 100 : Chaque mL contient 100 unités d'insuline lispro* (équivalent à 3,5 mg). Lyumjev 100 unités/mL solution injectable en flacon Chaque flacon contient 1000 unités d'insuline lispro dans 10 mL de solution. Lyumjev 100 unités/mL solution injectable en cartouche Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. Lyumjev 100 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité en une seule injection. Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution. Chaque stylo Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité en une seule injection. Lyumjev 200 : Chaque mL contient 200 unités d'insuline lispro* (équivalent à 6,9 mg). Chaque stylo pré-rempli contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 mL. Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité en une seule injection. *Produite dans *E. Coli* par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution aqueuse, limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** Traitement du diabète chez les adultes. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie Lyumjev est une insuline prandiale pour injection sous-cutanée à administrer entre zéro et deux minutes avant le début du repas, et possiblement jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir rubrique 5.1). Lyumjev 100 unités/mL est adapté à une administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) et est utilisé à la fois pour couvrir les besoins d'insuline en bolus et en basal. Lyumjev 200 unités/mL ne doit pas être administré dans une pompe à perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI). Lyumjev 200 unités/mL ne doit pas être administré par voie intraveineuse. La posologie initiale doit tenir compte du type de diabète, du poids du patient et de sa glycémie. Lors de la prescription de Lyumjev, son début d'action précoce doit être pris en compte (voir rubrique 5.1). L'adaptation continue de la posologie de Lyumjev doit être basée sur les besoins métaboliques du patient, les résultats de la surveillance de la glycémie et l'objectif de contrôle glycémique. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires, lors du passage d'une autre insuline à Lyumjev, en cas de modifications de l'activité physique, de changements de médicaments concomitants, de modifications des habitudes alimentaires (par exemple quantité et type d'aliments, moment de la prise alimentaire), de modifications de la fonction rénale ou hépatique, ou pendant une maladie aiguë, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Passage d'une autre insuline prandiale à Lyumjev** En cas de passage d'une autre insuline prandiale à Lyumjev, le changement peut être effectué sur la base d'unité à unité. La concentration en insuline des analogues de l'insuline, y compris Lyumjev, est exprimée en unités. Une (1) unité de Lyumjev correspond à 1 unité internationale (UI) d'insuline humaine ou à 1 unité d'un autre analogue d'insuline à action rapide. **Doses omises** Les patients qui oublient leur dose au moment du repas doivent surveiller leur glycémie pour décider si une dose d'insuline est nécessaire, et reprendre leur schéma posologique habituel au repas suivant. **Populations particulières Personnes âgées (≥ 65 ans)** La sécurité et l'efficacité de Lyumjev chez les patients âgés de 65 à 75 ans ont été établies. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). L'expérience clinique chez les patients de 75 ans et plus est limitée. **Insuffisance rénale** Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle. **Insuffisance hépatique** Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Lyumjev chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les patients doivent avoir été formés à l'utilisation de l'insuline et à la technique d'injection appropriée avant l'instauration du traitement par Lyumjev. Les patients doivent être informés de : Toujours vérifier les étiquettes de l'insuline avant administration. Inspecter visuellement Lyumjev avant emploi et ne pas l'utiliser en présence de particules ou d'une coloration anormale. Une rotation des sites d'injection ou de perfusion devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Prévoir un moyen d'administration de rechange ou alternatif en cas de défaillance du système d'administration utilisé. **Injection sous-cutanée** Lyumjev doit être administré par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le haut du bras, la cuisse ou les fesses (voir rubrique 5.2). Lyumjev doit généralement être administré en association avec une insuline à action intermédiaire ou à longue durée d'action. Un site d'injection différent doit être utilisé en cas d'injection simultanée d'une autre insuline. Lors de l'injection, il faut s'assurer que l'aiguille n'ait pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Les dispositifs doivent être jetés si des parties semblent cassées ou endommagées. L'aiguille doit être jetée après chaque injection. **Lyumjev en flacons** Si une administration par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue est nécessaire, un flacon doit être utilisé. La seringue doit être graduée à 100 unités/mL. Les patients utilisant des flacons ne doivent jamais partager les aiguilles ou les seringues. **Lyumjev en cartouches** Les cartouches de Lyumjev conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées avec un stylo réutilisable Lilly. Les cartouches de Lyumjev ne doivent pas être utilisées avec tout autre stylo réutilisable car l'équivalence du dosage n'a pas été établie avec les autres stylos. Les instructions pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et administrer l'insuline. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée. **Lyumjev KwikPens** Les stylos 100 unités/mL KwikPen, Junior KwikPen et 200 unités/mL KwikPen conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées. Lyumjev est disponible en deux concentrations : Lyumjev 100 unités/mL KwikPen et Lyumjev 200 unités/mL KwikPen. Le stylo 100 unités/mL et 200 unités/mL KwikPen délivre de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de 1 unité. Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités en une seule injection, par paliers de 0,5 unité. Le nombre d'unités d'insuline s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient ou de changement de stylo avec un palier de dose différent. Lyumjev 100 unités/mL Junior KwikPen est adapté aux patients pour qui un ajustement plus précis de la dose d'insuline serait bénéfique. Pour les instructions d'utilisation détaillées, consulter le manuel d'utilisation fourni avec la notice. Afin de prévenir la transmission

		Prix Public	Remboursement (Af)
LYUMJEV KWIKPEN 100 UI/ml	5 x 3 ml	42,03 €	0,00 €
LYUMJEV KWIKPEN JUNIOR 100 UI/ml	5 x 3 ml	42,03 €	0,00 €
LYUMJEV KWIKPEN 200 UI/ml	5 x 3 ml	77,37 €	0,00 €
LYUMJEV CARTOUCHE 100 UI/ml	5 x 3 ml	38,89 €	0,00 €
LYUMJEV FLACON 100 UI/ml	1x10 ml	25,09 €	0,00 €

éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée. **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) (pompe à insuline)** Utilisez une pompe à insuline compatible. Remplissez le réservoir de la pompe à partir d'un flacon de Lyumjev 100 unités/mL. Les patients utilisant une pompe doivent suivre les instructions fournies avec la pompe et le matériel de perfusion. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Lors du remplissage du réservoir de la pompe, utilisez la longueur d'aiguille adaptée au système de remplissage afin d'éviter d'endommager celui-ci. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel de perfusion peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie (voir rubrique 4.4). **Voie intraveineuse** Lyumjev 100 unités/mL est disponible en flacons si une administration par voie intraveineuse est nécessaire. Ce médicament ne doit être mélangé avec aucune autre insuline ou avec aucun autre médicament à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. L'administration par voie intraveineuse de Lyumjev 100 unités/mL doit être réalisée sous contrôle médical. **4.3. Contre-indications** Hypoglycémie. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8. Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité. L'effet le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (très fréquent) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9). Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10000) et fréquence indéterminée ; ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Tableau 1. Effets indésirables** Classes de systèmes d'organes MedDRA **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent: Hypoglycémie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Lipodystrophie, Rash, Prurit; Fréquence indéterminée: Amyloïdose cutanée. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent: Réactions au site d'injection, Réactions allergiques*; Peu fréquent: Œdème; *Voir la rubrique 4.8 Description d'effets indésirables sélectionnés Description d'effets indésirables sélectionnés **Hypoglycémie** L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par insuline. L'incidence des cas d'hypoglycémie sévère dans les études cliniques de phase 3 de 26 semaines était de 5,5 % pour les patients ayant un diabète de type 1 et de 0,9 % pour les patients ayant un diabète de type 2 (voir tableaux 2 et 3). Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : apathie, confusion, palpitations, sueurs, vomissements et céphalées. Parmi toutes les études, il n'a été observé aucune différence cliniquement significative sur la fréquence des hypoglycémies entre l'administration de Lyumjev ou celle du comparateur (autre médicament contenant de l'insuline lispro). Dans les études où Lyumjev et le comparateur ont été administrés à différents moments par rapport aux repas, aucune différence de fréquence des hypoglycémies, cliniquement pertinente, n'a été observée. L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection/perfusion de Lyumjev par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus précoce. **Réactions allergiques** Des réactions allergiques sévères, généralisées, mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir avec n'importe quelle insuline, y compris Lyumjev. Cela inclut l'anaphylaxie, les réactions cutanées généralisées, l'angioedème, le bronchospasme, l'hypotension et le choc. **Réactions au site d'injection** Comme avec d'autres insulinothérapies, les patients peuvent présenter un rash, une rougeur, une inflammation, une douleur, des ecchymoses ou des démangeaisons au niveau du site d'injection de Lyumjev. Ces réactions sont généralement légères et disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement. **Immunogénicité** L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la tolérance de Lyumjev. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4). **Œdème** Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un ancien mauvais contrôle métabolique est amélioré par une insulinothérapie intensifiée. **Populations particulières** D'après les résultats des essais cliniques menés avec l'insuline lispro en général, il n'a été noté aucune différence de fréquence, de nature ou de sévérité des réactions indésirables observées chez les patients âgés ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique avec ce qui a pu être observé plus largement dans le reste de la population. Les informations de sécurité chez les patients très âgés (≥ 75 ans) ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère sont limitées (voir rubrique 5.1). **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 Madsou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.sante-public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/20/1422/001 EU/1/20/1422/002 EU/1/20/1422/003 EU/1/20/1422/004 EU/1/20/1422/005 EU/1/20/1422/006 EU/1/20/1422/007 EU/1/20/1422/008 EU/1/20/1422/009 EU/1/20/1422/010 EU/1/20/1422/011 EU/1/20/1422/012 EU/1/20/1422/013 EU/1/20/1422/014 EU/1/20/1422/015 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 24 mars 2020 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 26 août 2020. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** 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>.

INNOVATIONS 2020 EN HÉMATOLOGIE

Ces dernières années, la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires a été révolutionnée par l'arrivée de traitements innovants tels que les CAR-T cells anti-CD19. Ces traitements sont disponibles en Belgique depuis la mi-2019. Que retenir après un an d'expérience ?

Sarah Bailly, Xavier Poiré, Nicole Straetmans, Violaine Havelange, Marie-Christiane Vekemans, Eric Van Den Neste

MOTS-CLÉS ► Lymphome B diffus à grandes cellules en rechute/réfractaire, CAR-T cells anti-CD19

Management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphomas in 2020 in Belgium. A 1-year experience with tisa-cel (Kymriah®), the first anti-CD19 CAR-T cell to be reimbursed

Recently, the management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma has been revolutionized by the introduction of anti-CD19 CAR-T cells. These treatments have been available in Belgium since mid-2019. What to remember after one year of experience?

KEY WORDS

Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, anti-CD19 CAR-T cells

SOMMAIRE

Traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires en Belgique en 2020. Un an d'expérience avec le tisa-cel (ou Kymriah®), le premier CAR-T cell anti-CD19 remboursé

AFFILIATIONS

Département d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. Sarah Bailly
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département d'Hématologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

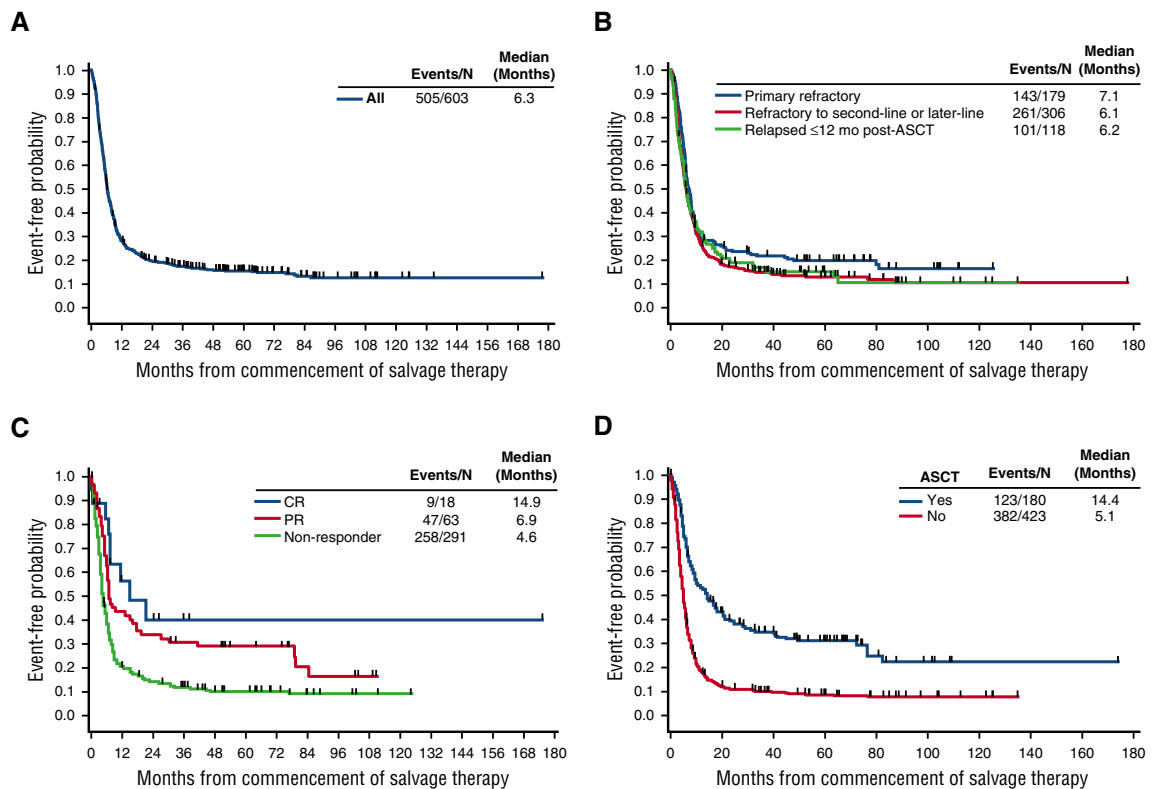
Traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires en Belgique en 2020. Un an d'expérience avec le tisa-cel (ou Kymriah®), le premier CAR-T cell anti-CD19 remboursé

LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES CELLULES, PLACE DU TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS

Le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) est le lymphome le plus fréquent, représentant environ un tiers de tous les cas de lymphomes dans le monde. Le traitement de première ligne du DLBCL consiste en une chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, et prednisone) associée au Rituximab (R-CHOP) (1), et permet d'obtenir une rémission durable dans environ 2 tiers des cas, avec une survie évaluée à

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

Figure 1. Données de survie après la première rechute dans le cadre d'un DLBCL (6)

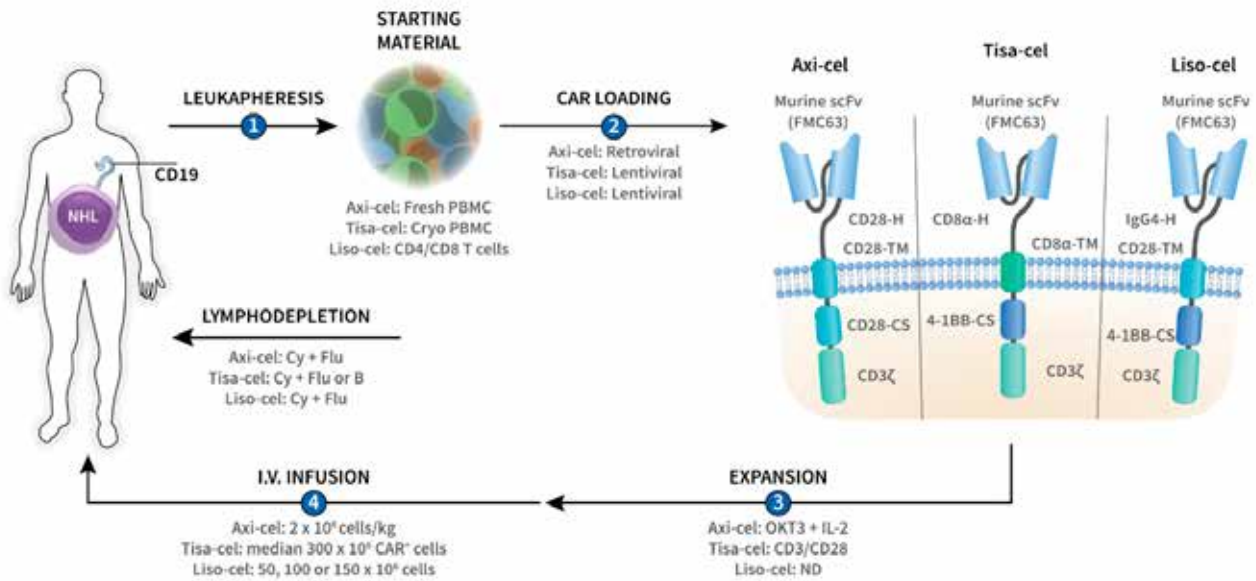


Ces dernières années, la prise en charge des patients souffrant de lymphome B diffus à grandes cellules en rechute/réfractaires (R/R) a été révolutionnée par l'arrivée de traitements innovants tels que les CAR-T cells (*chimeric antigen receptor engineered T cell*), les anticorps bi-spécifiques (BiTE) ou autres immunothérapies (anti-CD79a, anti-EZH2 ou immunomodulateurs).

La thérapie par CAR-T cells consiste en une immunothérapie anti-cancéreuse autologue qui permet aux lymphocytes T du patient d'être modifiés et programmés pour éliminer les cellules tumorales exprimant à leur surface le CD19, un

antigène pan-B. Ce résultat est obtenu suite à l'addition d'un transgène codant pour le CAR, par exemple à l'aide d'un lentivirus. Cette stratégie requiert plusieurs étapes comprenant une collecte autologue des lymphocytes T (Etape 1 : leucaphérèse), une transfection puis une expansion des CAR-T cells (Etapes 2 et 3), et enfin une infusion des cellules (Etape 4) au patient, faisant suite à une chimiothérapie de leucodéplétion permettant d'obtenir des conditions optimales pour l'expansion des CAR-T cells. Ce procédé est résumé dans la figure 2.

Figure 2. CAR-T cell anti-CD19 dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (7)



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

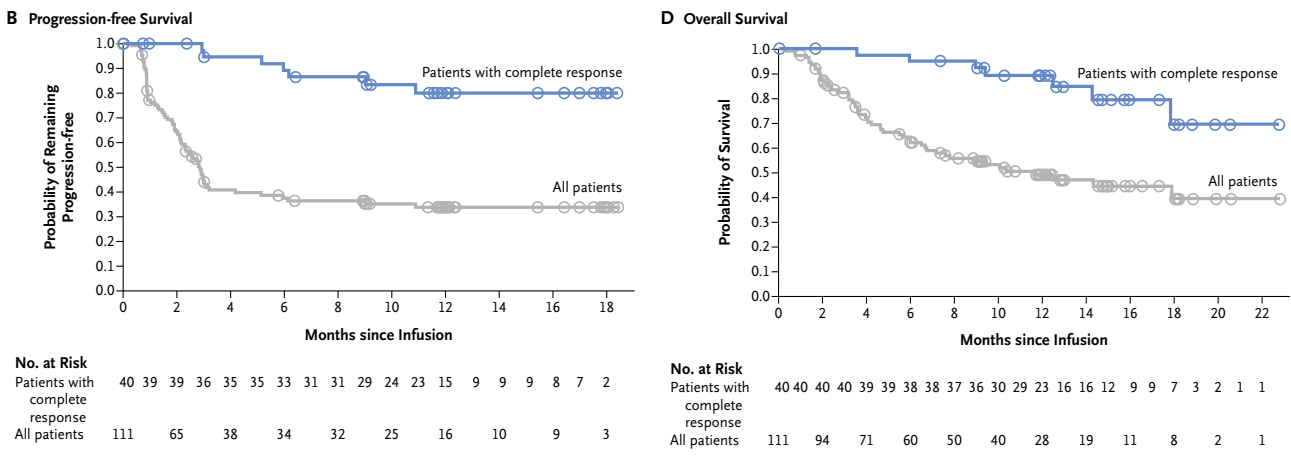
En se basant sur les résultats prometteurs de deux grandes études prospectives, ZUMA-1 (8) et JULIET (9), la FDA (*Food and Drug Administration*, USA) a approuvé l'axi-cel (Yescarta) et le tisa-cel (Kymriah) pour certains lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute après au moins 2 lignes thérapeutiques, en octobre 2017 et en mai 2018 respectivement. Ces traitements ont également été approuvés par l'EMA (agence européenne du médicament) quelques mois plus tard. Le tisa-cel (Kymriah) est remboursé en Belgique depuis juin 2019, l'axi-cel (Yescarta) le sera également dans les mois à venir. Un 3^e CAR-T cell, le liso-cel, vient d'être approuvé par FDA sur base des résultats de l'étude TRANSCAND (10).

Concernant le tisa-cel, l'étude JULIET a montré un taux de réponse globale (ORR) de 52%, et un taux de réponse

complète (CR) de 40% chez des patients en rechute de DLBCL après minimum 2 lignes de traitements. Si on s'intéresse à la population en intention de traiter (ITT), soit tous les patients inclus, prenant en considération les patients qui n'ont pas pu être réinfusés, l'ORR était de 33.9% avec 24.2% de CR et 9.7% de réponse partielle (PR). Les résultats de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) sont repris dans la figure 3. Les études ZUMA-1 et TRANSCAND ont également montré des résultats extrêmement prometteurs, sans précédent dans cette population de patients au pronostic très sombre.

À noter que les CAR-T anti-CD19 ont également été approuvés dans certains cas de leucémies lymphoblastiques aigues.

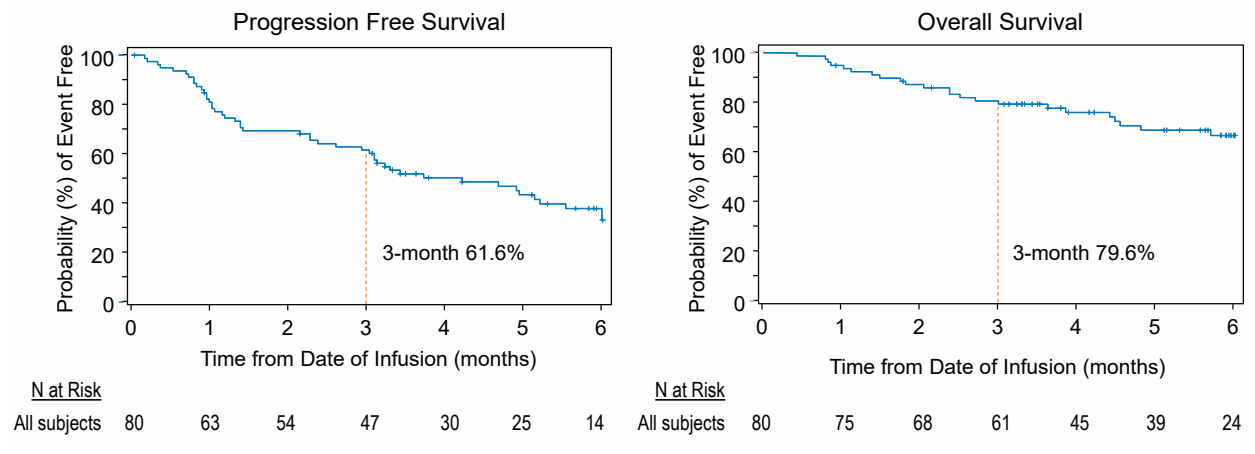
Figure 3. Étude JULIET, données de survie sans progression, et de survie globale (9)



Récemment, de nombreuses données de vie réelle viennent confirmer ces résultats spectaculaires, notamment l'analyse du CIBMTR avec le tisa-cel, repris dans la figure 4. Actuellement, il n'y a pas d'étude randomisée comparant les CAR-T cells au traitement standard de 3^e ligne dans

le lymphome B diffus à grandes cellules. Cependant, une analyse rétrospective de comparaison indirecte a montré un taux de réponse complète 8 fois supérieur avec les stratégies par CAR-T cells (6).

Figure 4. Données de vie réelle du CIBMTR (12)

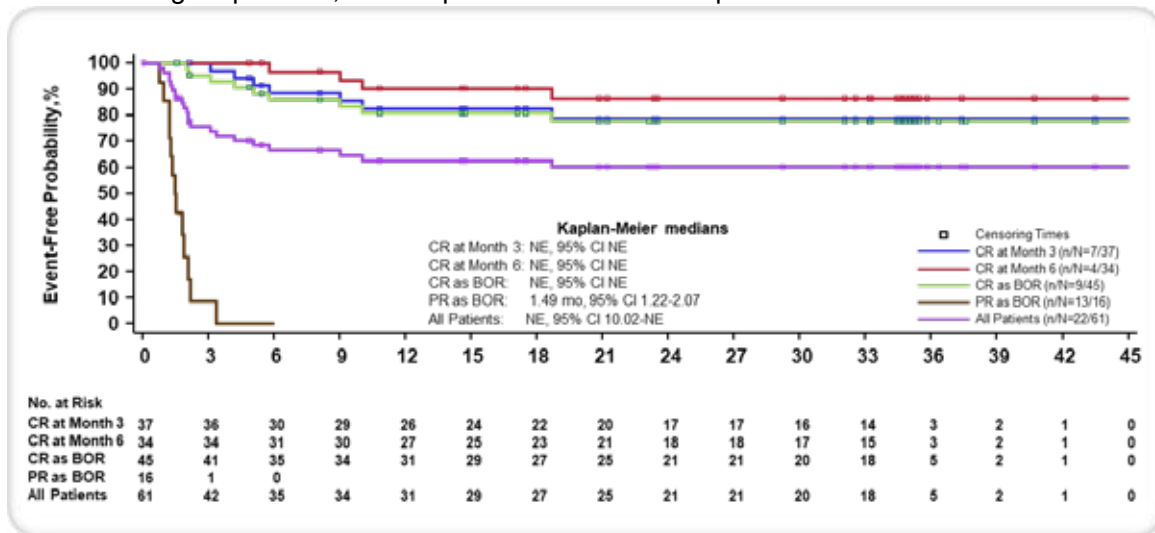


La figure numéro 5 illustre les données de suivi à 24 et 36 mois de l'étude JULIET avec le tisa-cel, montrant que 60%

des patients ayant répondu après 3 mois conservent leur réponse à long terme (13).

Figure 5 : Suivi à long terme de l'étude JULIET (13)

DOR: Among responders, 60% of pts maintained the response at 24 and 36 mo



Un problème majeur inhérent aux traitements par CAR-T cells provient de leurs toxicités associées à l'expansion rapide des CAR-T, un syndrome de lyse tumorale, un syndrome de relargage cytokinique, et des toxicités neurologiques. Le syndrome de relargage cytokinique (CRS) survient généralement rapidement après l'infusion des CAR-T cells, et peut parfois nécessiter une surveillance aux soins intensifs. Ce syndrome d'origine immunitaire

peut généralement être rapidement contrôlé par l'infusion d'anticorps anti-IL6 ou de corticoïdes. Il existe d'autres effets secondaires tels que l'aplasie profonde des cellules B normales menant à une hypogammaglobulinémie, un risque d'infections et des toxicités hématologiques pouvant parfois se prolonger durant des mois. La majorité de ces toxicités est toutefois réversible.

Il existe actuellement peu de données concernant les échecs de traitements par CAR-T cells. On estime que la perte du CD19 intervient dans 20 à 40% des rechutes (11). D'autres facteurs ont également été décrits, tels que la masse tumorale, le score pronostique (IPI), le taux de CRP ou encore le taux de LDH (14). Une récente publication du groupe français du LYSA (*Lymphoma Study Association*, France), a analysé de façon rétrospective les données de 67 patients traités par tisa-cel et 49 par axi-cel entre juin 2018 et janvier 2020. Ils ont montré qu'un des facteurs prédictifs d'échec des CAR-T cells était un volume métabolique tumoral (TMTV) élevé avant l'infusion (> 80mL), comme cela avait été montré dans d'autres cohortes (15). Il n'y a toutefois pas de cut-off de volume métabolique défini actuellement.

UN AN D'EXPÉRIENCE AVEC LES CAR-T CELLS EN BELGIQUE

En dehors d'un accès via des protocoles d'études, le Kymriah (tisa-cel) est remboursé en Belgique depuis juin 2019, et le Yescarta (axi-cel) y a connu un programme compassionnel. Actuellement, les 4 centres de référence sont l'UZ Gent, l'UZ Leuven, l'UCLouvain Saint-Luc et le CHU Liège. L'expérience de ces centres après un an de traitements par CAR-T cells a fait l'objet d'une conférence organisée par la firme Novartis le 14 octobre 2020.

Fin 2020, 74 patients avaient été discutés en vue d'un traitement par CAR-T dans le cadre d'un lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire. Ont été considérés comme éligibles 40 de ces patients, 26 pour Kymriah et 14 pour Yescarta. Deux patients n'ont pas été infusés (l'un pour échec de production avec progression, et l'autre pour progression).

Une étude rétrospective est en cours pour l'analyse des données d'efficacité et de toxicité. Ce projet fera l'objet de communications futures.

En ce qui concerne les Cliniques universitaires Saint-Luc, les principaux challenges de cette première année ont été la gestion de l'éligibilité des patients, la place du traitement de bridging, la gestion des toxicités immédiates et retardées, mais aussi l'impact de la crise COVID19 sur cette activité.

ÉLIGIBILITÉ DES PATIENTS

Tout patient souffrant d'un DLBCL en rechute ou réfractaire n'est pas forcément un bon candidat pour ces traitements. Tout d'abord, nous sommes sujets aux conditions de remboursement du médicament par l'INAMI qui autorise actuellement ce traitement dans les cas de DLBCL NOS, lié à une inflammation chronique ou HHV8+, pour des patients âgés de 18 ans ou plus, réfractaires ou en rechute après minimum 2 lignes de traitements, avec un indice de performance ECOG à 0 ou 1. D'autres critères ont été établis par les communautés d'experts à travers le monde,

se basant notamment la fonction rénale, pulmonaire, cardiaque (FejVG >50%), l'absence d'infection active, ou encore l'absence d'infiltration neuroméningée. Par ailleurs, la présence d'une maladie très rapidement progressive, avec une forte masse tumorale n'est probablement pas favorable pour ce type de traitement dont la production nécessite un certain délai.

PLACE DU TRAITEMENT D'ATTENTE

La production des CAR-T cells par les firmes pharmaceutiques dure en moyenne 30 jours, mais celle-ci n'est pas garantie, et peut échouer pour diverses raisons. Un traitement d'attente entre la leucaphérèse et le traitement de leucodéplétion est souvent proposé, il s'agit de la phase de bridging. Le choix de ce traitement était généralement soumis à la discrétion du médecin en charge du patient dans les études cliniques, et il n'y a pas de consensus (corticoïdes, chimiothérapies, immunothérapies, traitements immunomodulateurs, etc.). Ce traitement d'attente fait souvent l'objet d'une discussion au cas par cas par l'équipe d'hématologues en charge du patient. Afin de garantir les meilleures conditions pour la production des CAR-T cells et pour leur expansion, un délai doit être respecté avant la leucaphérèse et avant le traitement de leucodéplétion (16). Conformément à ce qui a été expliqué précédemment, l'importance de la masse tumorale au moment de l'infusion des CAR-T semble avoir un impact important sur l'efficacité du traitement. Une forte masse tumorale, mais également un contexte infectieux, un manque de places d'hospitalisations sont des situations pouvant nécessiter la prolongation de cette période dédiée au traitement de bridging, en sachant que le lymphome peut ne pas y répondre.

GESTION DES TOXICITÉS

Le traitement par CAR-T cells s'associe à de nombreuses toxicités pouvant survenir à court, moyen ou long terme. Chaque traitement CAR-T possède un profil de toxicité différent, expliqué notamment par des mécanismes différents de co-stimulation. Les potentiels effets secondaires immédiats nous incitent actuellement à hospitaliser les patients minimum deux semaines après l'infusion des CAR-T cells. Dans certains pays, les patients sont gérés dans des hôtels particuliers proches de l'hôpital. Par ailleurs, la gestion des toxicités durant la phase aiguë (CRS, lyse tumorale, toxicité neurologique ou autres) requiert une collaboration rigoureuse entre les équipes d'hématologie, des soins intensifs, de neurologie mais également de la salle d'urgence. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, aucun patient n'a dû être transféré aux soins intensifs pour un effet secondaire sévère. Un patient a été infusé dans l'unité des soins intensifs car à haut risque de lyse tumorale. Nous ne retenons aucun décès ou hospitalisation prolongée dans ce contexte. La gradation de ces effets secondaires est également très

importante et doit faire l'objet d'un consensus clair afin d'en optimiser la prise en charge. Nous utilisons la gradation de l'ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) pour le CRS (17), reprise dans le tableau 1, et avons rédigé un protocole spécifique de surveillance

et de prise en charge se basant sur les données retrouvées dans la littérature. À noter que celles-ci n'ont pas montré d'infériorité en terme de PFS et d'OS chez les patients pris en charge par l'agent anti-IL6 disponible, le tocilizumab, et/ou les corticoïdes après l'infusion des CAR-T cells.

Tableau 1. Consensus de gradation du CRS par l'ASTCT (17)

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever*	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
	With			
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
	And/or [†]			
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula [†] or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula [†] , facemask, nonbreather mask, or Venturi mask	Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

IMPACT DE LA CRISE COVID19

Indépendamment de ce qui concerne la fragilité des patients souffrant de lymphomes et multitraités face à l'infection par SARS-Cov-2, la crise COVID19 a impacté notre programme CAR-T cells cette année. Les patients dans le programme des CAR-T cells doivent pouvoir bénéficier d'une surveillance intensive en cas de toxicité grave. Or, de nombreuses places en unités intensives ont été occupées durant de longs mois par les patients atteints de formes sévères de COVID19. Il n'y a pas eu de consensus international sur ce point, et les centres ont appliqué différentes mesures dans le monde. En ce qui nous concerne, nous avons un patient en attente de traitement par Kymriah durant la première vague de pandémie. Compte tenu de la situation sanitaire, nous avons préféré différer l'infusion des CAR-T cells en prolongeant le traitement de bridging (lenalidomide dans son cas). Cela n'aura pas eu d'impact pour ce patient qui n'a pas connu de toxicité importante du traitement et qui est actuellement en rémission complète à 6 mois de l'infusion. Par ailleurs, en règle générale, la vaccination est préconisée, idéalement 3 mois après la fin du traitement et pour autant qu'il ne s'agisse pas d'un vaccin vivant (18).

CONCLUSIONS

L'émergence des traitements par CAR-T cells a révolutionné la prise en charge de nos patients souffrant de lymphomes DLBCL en rechute et/ou réfractaires. Ces thérapies innovantes offrent de nouvelles perspectives dans ces pathologies au pronostic très sombre, mais également de nombreux challenges pour les médecins et équipes soignantes. Beaucoup de questions sont encore en suspens, comme la place de l'allogreffe en consolidation, les traitements de rattrapage ou encore la possibilité d'administrer une 2^e dose de CAR-T cells chez les patients non répondeurs. L'année 2020 fut une année très riche sur ce point en Belgique grâce au remboursement par les autorités. Ces traitements prendront certainement de plus en plus de place dans les années à venir, que ce soit dans le lymphome B diffus à grandes cellules ou d'autres maladies hématologiques telles que le myélome multiple, ou le lymphome du manteau. Une collaboration entre les différentes équipes de soins, mais également entre les centres référents est primordiale.

RÉFÉRENCES

1. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, *et al.* Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045.
2. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, *et al.* CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-1022.
3. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):216-221.
4. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, *et al.* Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-4190.
5. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure—what to do? *Am Soc Hematol*. 2016.
6. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, *et al.* Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808.
7. Roex G, Feys T, Beguin Y, *et al.* Chimeric antigen receptor-T-cell therapy for B-cell hematological malignancies: An update of the pivotal clinical trial data. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):1-15.
8. Neelapu SS., Locke FL, Bartlett N., Lekakis LJ, Miklos DB CAJ, Braunschweig I, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017:2531-2544.
9. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.* Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018:NEJMoa1804980.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, *et al.* Liso-cabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852.
11. Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, *et al.* Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3814-3826.
12. Jaglowski S, Zhen-Huan, Zhang, Hu Y, Manali Kamdar MG, Premal D Lulla, Sasine JP, *et al.* Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the CIBMTR Cellular Registry. *Cent fort Int Blood Marrow Transpl Res*.
13. Jaeger *et al.* ASH 2020 Abstract.
14. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, *et al.* Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(22):5607-5615.
15. Vercellino L, Cottreau AS, Casasnovas O, *et al.* High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020;135(16):1396-1405.
16. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, *et al.* Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: Best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.
17. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, *et al.* ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638.
18. Hill JA SS *et al.* How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020. doi:20;136(8):925-935.



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 now reimbursed as of May 1st 2019 via eHealth:

- Intermediate-1 risk patients with symptomatic splenomegaly (≥ 5 cm)
- High and Intermediate-2 risk patients with symptomatic splenomegaly (≥ 5 cm)
- High and Intermediate-2 risk patients with symptomatic splenomegaly (< 5 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:

J a k a v i

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 on 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 hydroxyurea. 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 ruxolitinib in MF is 15 mg twice daily for patients with a platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³ and 20 mg twice daily for patients with a platelet count of $> 200,000$ /mm³. The recommended starting dose of ruxolitinib in PV is 10 mg given orally twice daily. There is limited information to recommend a starting dose for patients with platelet counts between 50,000/mm³ and $< 100,000$ /mm³. The maximum recommended starting dose in these patients is 5 mg twice daily and the patients should be titrated cautiously. **Dose modifications:** Doses may be titrated based on safety and efficacy. Treatment should be discontinued for platelet counts less than 50,000/mm³ or absolute neutrophil counts less than 500/mm³. 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 below 100,000/mm³, 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. If efficacy is considered insufficient and blood counts are adequate, doses may be increased by a maximum of 5 mg twice daily, up to the maximum dose of 25 mg twice daily. The starting dose should not be increased within the first four weeks of treatment and thereafter no more frequently than at 2-week intervals. The maximum dose of ruxolitinib is 25 mg twice daily. **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/mm³ and 200,000/mm³. 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 $> 200,000$ /mm³. 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 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 until their liver function and blood counts have been stabilised. Ruxolitinib dose can be titrated to reduce the risk of cytopenia. Elderly patients (≥ 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 5.1). **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:** Safety in MF patients was evaluated using the long-term follow-up data from two phase 3 studies (COMFORT-I and COMFORT-II) 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). Safety 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 Europharm Ltd., Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Ireland; EU/11/2773/004-012, 014-016. Date of revision of the text: 14.12.2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

JAKAVI®

is indicated for the treatment of adult patients with polycythaemia vera who are resistant to hydroxycarbamide or cannot tolerate this treatment



For patients with myelofibrosis (MF)

INNOVATIONS 2020 EN HÉMATOLOGIE

Innovations 2020 dans le domaine de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Le congrès annuel 2020 de l'*American Society of Hematology* (ASH) a apporté de multiples contributions au domaine de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le cyclophosphamide post-greffe (PTCy) était sur le devant de la scène. Cette modalité de prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) initialement développée dans le contexte de l'allogreffe haplo-identique a montré tellement de bénéfices que son utilisation tend à s'étendre à d'autres types de donneurs. Le PTCy semble en particulier investi de la mission d'améliorer les résultats de la greffe de CSH au départ de donneurs présentant un certain degré d'incompatibilité HLA dits non-matchés (MMUD). Ceci est d'un intérêt tout particulier pour les patients appartenant à des ethnies sous-représentées dans les registres et ne disposant pas de donneur HLA-identique. La prise en charge de la GVH chronique a également eu son lot d'innovation avec la présentation des résultats de l'étude REACH3 comparant le Ruxolitinib aux autres thérapies disponibles. Enfin, l'utilisation du conditionnement d'intensité réduite (RIC) dans les néoplasies myéloïdes a également bénéficié d'un coup de projecteur avec un soutien à son utilisation dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) y compris chez le patient âgé. Enfin, nous soulignerons une tentative d'améliorer l'efficacité du RIC dans les néoplasies myéloïdes de haut risque par l'ajout de Vénétoclax dans une étude de phase 1.

Raphaël Lattenist, MD, Xavier Poiré, MD, PhD

MOTS-CLÉS ► Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, conditionnement réduit, cyclophosphamide post-greffe, haplo-identique, LLA, LMA, maladie du greffon contre l'hôte, ruxolitinib, syndromes myélodysplasiques, vénétoclax.

2020 innovations in the field of hematopoietic stem cell transplantation

The 2020 annual meeting of the American Society of Hematology (ASH) provided us with several contributions to the field of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Post-transplant cyclophosphamide (PTCy) occupied a prominent place on the stage. This modality of graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis, which was initially developed in the haploidentical HSCT setting, was associated with major benefits so that its use tended to spread across other donor types. PTCy appears to be particularly invested with the benefit of improving outcomes in HSCT from mismatched unrelated donors (MMUD). This appears to be of great usefulness for patients from underserved ethnicities that lack a matched donor. Likewise, management of chronic graft-versus-host disease (cGvHD) had its share of improvement with the result presentation of the REACH3 study. Notably, in this study, ruxolitinib was compared to the best available therapy. The approach of reduced intensity conditioning (RIC) for myeloid malignancies similarly received some attention with a boost to supporting its use for higher-risk myelodysplastic syndrome (MDS), including the elderly. Finally, we present a Phase 1 study, which was designed to improve its efficacy in high-risk myeloid malignancies by adding venetoclax.

KEY WORDS

ALL, AML, graft-versus-host disease, hematopoietic stem cell transplantation, haplo-identical, myelodysplastic syndromes, post-transplant cyclophosphamide, reduced intensity conditioning regimen, ruxolitinib, venetoclax.

SOMMAIRE

En quoi consiste l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ?

Le cyclophosphamide post-greffe

Le Ruxolitinib en seconde ligne dans le traitement de la GVH chronique

Avancées en matière de conditionnement réduit dans les hémopathies myéloïdes

AFFILIATIONS

Département d'Hématologie Adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain), Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. Raphaël Lattenist, MD, MACCS
Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain)
Département d'Hématologie Adulte
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Belgique
raphael.lattenist@uclouvain.be

Conflit d'intérêt: aucun

En quoi consiste l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ?

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de l'hématologue et consiste à remplacer le système hématopoïétique d'un patient par celui d'un donneur avec comme objectif de traiter toute une série d'hémopathies malignes (leucémies, syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs) ou de maladies bénignes (hémoglobinopathies, déficits immunitaires, maladies métaboliques, ...). Après avoir identifié un donneur compatible, le prélèvement de ses CSH est planifié parallèlement à la réalisation d'un conditionnement chez le receveur. Dans le cas des hémopathies malignes, le conditionnement fait partie intégrante du traitement et a pour objectif d'éradiquer la maladie sous-jacente par des doses de chimiothérapie qui, sans l'administration consécutive du greffon, mèneraient à une aplasie médullaire irréversible. On parle alors de conditionnement myéloablatif (MAC). Des conditionnements d'intensité réduite (RIC) peuvent également être utilisés afin de permettre l'accès à l'allogreffe à des patients plus

âgés ou atteints de comorbidités. Dans ce cas, on compte davantage sur l'effet greffon contre leucémie, c'est-à-dire la reconnaissance et l'élimination de la maladie hématologique résiduelle par le nouveau système immunitaire greffé. Tant durant la phase de conditionnement que dans le décours précoce de l'allogreffe, il faut veiller à prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) dans laquelle les antigènes du receveur sont reconnus comme étrangers. Ceci se fait généralement par l'administration d'agents immunosuppresseurs. Lorsqu'une GVH survient malgré tout, elle peut se manifester de manière précoce sous forme d'une atteinte cutanée, hépatique ou digestive (GVH aigue). A moyen et à plus long terme, on voit plutôt apparaître une GVH chronique dont les manifestations sont d'ordre fibrotiques et peuvent mimer une large variété de pathologies auto-immunes (syndrome sec, choléstase, sclérodémie, malabsorption digestive, bronchiolite oblitérante, atteintes articulaires, ...).

Le cyclophosphamide post-greffe

UNE UTILISATION EXTENSIVE EN DEHORS DE LA GREFFE HAPLO-IDENTIQUE

En l'absence de donneur compatible dans la fratrie ou les registres ou encore par manque de temps, il peut arriver que l'on ait recours à un donneur familial ne partageant avec le receveur que l'haplotype HLA maternel ou paternel. Pour contrer la disparité HLA, il est nécessaire de moduler les lymphocytes T du donneur soit par l'administration de cyclophosphamide post-greffe (PTCy), soit par celle de sérum anti-lymphocytaire (ATG) en association à une immunosuppression intensive chez le receveur [1]. En administrant une haute dose de cyclophosphamide aux alentours du troisième jour post-greffe, on induit l'apoptose des lymphocytes T qui prolifèrent à la suite de la rencontre d'un antigène du receveur (lymphocytes T allo-réactifs) [2]. On parle de délétion clonale puisque les lymphocytes T non allo-réactifs sont eux préservés et peuvent remplir leur rôle dans la reconstitution immune. Ceci assure une meilleure protection contre les infections et permet l'établissement ultérieur d'un effet greffon contre leucémie. La possibilité de limiter l'utilisation des

immunosuppresseurs après PTCy contribue également au respect de ces deux mécanismes utiles.

Le PTCy s'est révélé tellement bénéfique dans l'allogreffe haplo-identique que les résultats obtenus avec ce type de donneur ont rapidement rivaillé avec ceux de greffes au départ de donneurs HLA-identiques. Dans leur abstract présenté à l'ASH 2020, *Wieduwilt et al.* rapportent les résultats d'une large étude rétrospective de registre parmi les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH comme traitement d'une leucémie lymphoblastique aigue (LLA) [3]. Ces patients ont été subdivisés en fonction du type de donneur. Ainsi, 393 allogreffes familiales haplo-identiques avec PTCy comme prophylaxie de la GVH ont pu être comparés à 1627 allogreffes apparentées HLA-identiques (MSD = *matched sibling donor*), 1646 allogreffes non-apparentées HLA-identiques (MUD = *matched unrelated donor*), 230 allogreffes non-apparentées avec compatibilité HLA incomplète aussi appelée *mismatch* (MMUD = *mismatched unrelated donor*) et enfin 305 allogreffes au départ de sang de cordon (UCB = *unrelated cord blood donor*). Les analyses montrent que la survie

globale, la survie sans leucémie et la mortalité non liée à une rechute ne sont pas inférieures dans le groupe haplo-identique en comparaison aux groupes MSD ou MUD alors qu'elles sont meilleures dans le groupe haplo-identique que dans les groupes MMUD et UCB. Dans le groupe haplo-identique avec PTCy, on note également un taux d'incidence de GVH aigue moins important que dans les autres groupes à l'exception des MSD ainsi qu'un taux d'incidence de GVH chronique moins important que dans les autres groupes à l'exception des UCB.

Il est important de noter que, dans cette étude, l'utilisation du PTCy était très rare en dehors de greffes haplo-identique (de <1% à 13%). On peut dès lors se demander si l'extension de l'utilisation du PTCy dans la greffe HLA-identique permettrait de rétablir sa traditionnelle supériorité par rapport à la greffe haplo-identique. C'est exactement ce qu'ont tenté d'explorer *Gooptu et al.* dans leur abstract en comparant l'allogreffe haplo-identique à l'allogreffe HLA-identique non-apparentée (MUD) lorsque du PTCy est utilisé dans ces deux modalités [4]. Il s'agit à nouveau d'une étude rétrospective de registre incluant 2399 patients. Ceux-ci étaient subdivisés en deux cohortes en fonction de l'intensité du conditionnement reçu (1001 MAC et 1398 RIC). Dans le groupe myéloablatif, les résultats ne montraient pas de différence en termes de survie globale, de survie sans récurrence ou de mortalité non liée à une rechute entre les greffes haplo-identiques et MUD. En revanche, on confirmait que l'incidence de GVH aigue ou chronique redevenait similaire dans la greffe au départ d'un MUD en comparaison à la greffe haplo-identique suite à l'utilisation du PTCy dans les deux types de donneurs. Mais c'est dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un RIC que le PTCy impactait le plus les résultats puisqu'il rétablissait l'avantage du MUD face au donneur haplo-identique avec une amélioration de la survie globale (67% vs 54% ; $p = 0,001$), de la survie sans récurrence (55% vs 41% ; $p = 0,002$) ainsi que de la mortalité non liée à la rechute (8% vs 16% ; $p < 0,0012$). Le taux de GVH restait, lui, identique entre les deux types de donneurs après RIC. En résumé, moyennant l'utilisation de PTCy comme prophylaxie de la GVH, les résultats de l'allogreffe de CSH après conditionnement réduit au départ d'un donneur non-apparenté HLA-identique (MUD) restent supérieurs à ceux obtenus avec un donneur familial haplo-identique. Cette supériorité n'est plus présente lorsqu'un conditionnement myéloablatif est utilisé.

UN ACCÈS À LA GREFFE POUR LES MINORITÉS ETHNIQUES

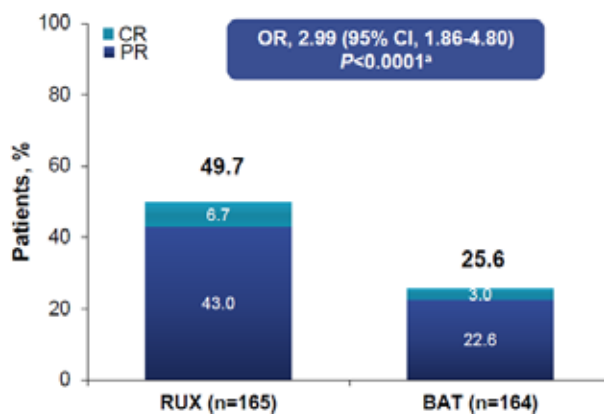
Selon les données de l'U.S. National Marrow Donor Program, environ 75% des patients caucasiens trouvent un donneur HLA-identique. Dans la population afro-américaine, ce pourcentage chute à environ 20%. Bien qu'une greffe familiale haplo-identique puisse être une option pour ces patients, un tel donneur n'est pas toujours disponible ni adapté. C'est ici que le PTCy entre à nouveau en jeu. Dans leur abstract, *Shaw et al.* ont présenté les résultats d'une étude prospective multicentrique de phase 2 explorant les résultats d'une allogreffe de CSH au départ de MMUD avec utilisation de PTCy comme prophylaxie de la GVH [5]. L'étude était composée d'un premier bras à conditionnement myéloablatif (MAC, 40 patients) et d'un second bras à conditionnement réduit (RIC, 40 patients). Il s'agissait de patients atteints d'une leucémie aigüe ou chronique, d'un syndrome myélodysplasique ou d'un lymphome chimiosensible et pour lesquels aucun donneur HLA-identique n'avait pu être trouvé. L'objectif primaire était d'obtenir une survie globale à un an $\geq 65\%$ soit le résultat attendu d'une greffe haplo-identique à l'époque. A noter que les CSH provenaient de moelle osseuse totale puisque celle-ci présente un risque de GVH inférieur aux cellules souches périphériques (CSP) obtenues après mobilisation. 48% des patients inclus étaient d'ethnie « non-blanche » ou hispanique et appartenaient donc à une population moins bien couverte par les registres de donneurs. La survie globale à 2 ans était de 72% dans la cohorte MAC et de 79% dans la cohorte RIC et l'on ne retrouvait pas de différence significative parmi différentes ethnicités ni à travers l'importance du *mismatch*. Les auteurs ont également constitué des cohortes comparatives rétrospectives en sélectionnant dans le registre national des patients qui auraient été éligibles dans l'étude et ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH avec PTCy au départ d'un donneur haplo-identique (398 patients au départ de moelle osseuse totale et 1191 au départ de CSP) ou d'un MMUD (143 patients). Les résultats, bien que n'étant pas prospectifs et donc non randomisés en ce qui concerne les cohortes comparatives, confirment qu'une allogreffe de CSH au départ d'un MMUD offre des résultats similaires à un donneur haplo-identique ou un MUD lorsque du PTCy est utilisé comme prophylaxie de la GVH.

Le Ruxolitinib en seconde ligne dans le traitement de la GVH chronique

La GVH chronique survient chez 30 à 50% des patients dans le décours d'une allogreffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute. La moitié des patients atteints de GVH chronique resteront réfractaires ou dépendants à la corticothérapie qui constitue la première ligne thérapeutique. A ce jour, il n'y a pas de *gold standard* pour le traitement de deuxième ligne de cette affection. Le Ruxolitinib (RUX), un inhibiteur de JAK1/2, est l'un des candidats dans cette indication. A l'ASH 2020, Zeiser *et al.* ont présenté les résultats de REACH3, une étude de phase 3 comparant l'administration de RUX au meilleur traitement alternatif disponible (BAT = *best available therapy*) chez des patients présentant une GVH chronique réfractaire ou dépendante aux corticoïdes [6]. Le fait d'être réfractaire aux corticoïdes était défini par l'absence de réponse ou la progression de la GVH chronique malgré un traitement par ≥ 1 mg/kg/jour de prednisone pendant plus d'une semaine ou par la

persistance sans amélioration de la GVH chronique malgré un traitement par $\geq 0,5$ mg/kg/jour de prednisone pendant plus de 4 semaines. La dépendance aux corticoïdes était, elle, définie par la nécessité de majorer la prednisone à plus de 0,25 mg/kg/jour après deux échecs de tentative de diminution de doses. Les BAT incluaient, à la discrétion du centre participant, le recours à la photophérèse extracorporelle, au méthotrexate à faible dose, au mycophénolate mofétil, à l'évérolimus, au sirolimus, à l'infliximab, à la pentostatine, à l'imatinib ou à l'ibrutinib. Les patients étaient randomisés pour recevoir le RUX ou le BAT dans un rapport de 1:1 avec respectivement 165 et 164 patients inclus. L'objectif primaire était le taux de réponse globale (ORR = *overall response rate*) à 24 semaines (évaluée d'après les critères NIH). Un cross-over vers le RUX était autorisé à 24 semaines. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux bras de traitement.

Figure 1. Comparaison du taux de réponse globale (selon les critères NIH) de la GVH chronique à 24 semaines dans les bras Ruxolitinib (RUX) versus meilleure thérapie disponible (BAT) [6]



Characteristic	RUX (n=165)	BAT (n=164)
Responders, n (%)		
Complete response	11 (6.7)	5 (3.0)
Partial response	71 (43.0)	37 (22.6)
Nonresponders, n (%)		
Unchanged response	9 (5.5)	15 (9.1)
Mixed response	10 (6.1)	17 (10.4)
Progression	4 (2.4)	21 (12.8)
Other ^b	5 (3.0)	9 (5.5)
Unknown ^c	55 (33.3)	60 (36.6)

A 24 semaines de traitement, une proportion plus importante de patients avaient interrompu le traitement dans le bras BAT (74,4%) que dans le bras RUX (49,7%). Les motifs principaux d'interruption étaient la survenue d'effets secondaires ou un manque d'efficacité pour le bras RUX alors qu'il s'agissait principalement d'un manque d'efficacité pour le bras BAT. Le taux de réponse globale à 24 semaines était significativement meilleur dans le bras RUX (49,7% dont 6,7% de réponse complète) que dans le bras BAT (25,6% dont 3,0% de réponse complète) avec un *odds ratio* de 2,99 (1,86-4,80 ; $p < 0,0001$; Figure 1). La survie sans échec de traitement (FFS = *failure free survival*) c'est-à-dire le temps écoulé jusqu'à la récurrence de la GVH chronique, jusqu'au démarrage d'un nouveau traitement pour celle-ci ou jusqu'au décès du patient, était également plus longue

dans le bras RUX avec une durée médiane non-atteinte contre une médiane de 5,7 mois dans le bras BAT (*hazard ratio* 0,370 ; 0,268-0,510 ; $p < 0,001$). Le taux de survenue d'événements indésirables (EI) était similaire dans les deux bras (environ 57% d'EI de grade ≥ 3 et 35% d'EI sévères). Ceux-ci ont plus fréquemment mené à une diminution des doses dans le bras RUX où les cytopénies constituaient l'EI le plus fréquent. On dénombrait 31 décès dans le bras RUX (18,8%) et 27 (16,5%) dans le bras BAT, principalement dus à la GVH chronique suivie des infections.

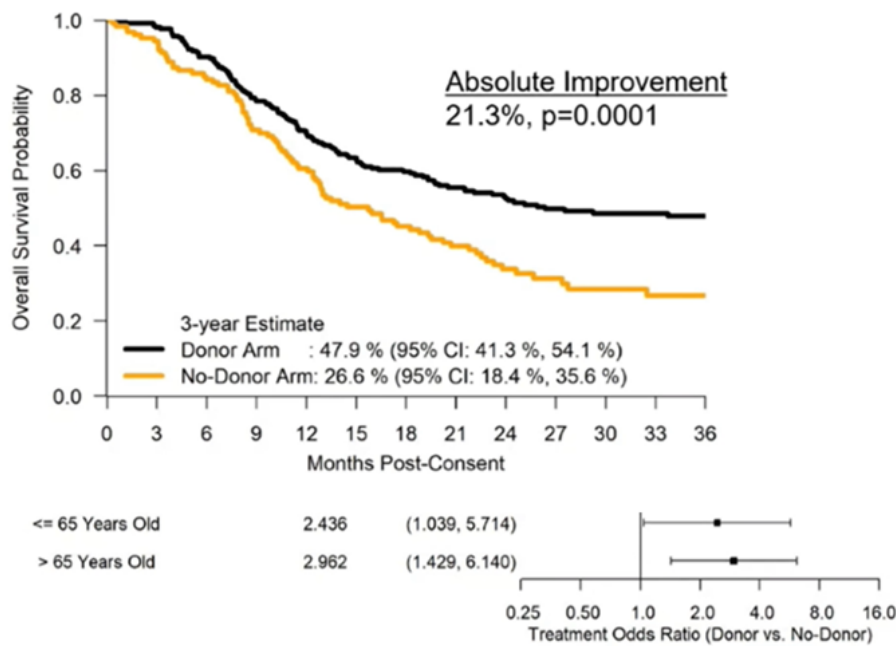
En conclusion, le Ruxolitinib est le premier agent à démontrer une efficacité supérieure au regroupement des autres traitements disponibles dans une étude de phase 3 incluant des patients atteints de GVH chronique et présentant une réponse insuffisante aux corticoïdes.

LA PLACE DE L'ALLOGREFFE À CONDITIONNEMENT RÉDUIT DANS LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES DE HAUT RISQUE

L'allogreffe de CSH est à l'heure actuelle le seul traitement curatif des syndromes myélodysplasiques (SMD). Néanmoins, depuis l'apparition des agents hypométhylants, une étude prospective afin de ré-évaluer la place de l'allogreffe dans l'arsenal thérapeutique était la bienvenue. C'est ce que proposent Nakamura *et al.* dans une large étude multicentrique de phase 3 comparant l'allogreffe de CSH avec RIC aux autres traitements disponibles (incluant agents hypométhylants et traitement supportifs) chez des patients âgés de 50 à 75 ans atteints

d'un SMD de haut risque [7]. Les patients étaient éligibles s'ils étaient atteints d'un SMD de risque intermédiaire-2 ou haut (selon le score IPSS) et s'ils étaient candidats à une allogreffe de CSH avec RIC dans les 6 mois après l'inclusion. S'en suivait une fenêtre de 90 jours durant laquelle un donneur apparenté ou non-apparenté HLA-identique était recherché. Un patient pour qui un donneur HLA-identique à 8/8 était trouvé était réassigné dans le bras *avec donneur* tandis que les autres demeuraient dans le bras *sans donneur*. L'utilisation d'agents hypométhylants tels que le Vidaza était autorisée tant avant qu'après l'inclusion et quel que soit le bras de traitement. Ceci reflète donc assez fidèlement la situation réelle.

Figure 2. Comparaison de la survie globale ajustée à 3 ans en fonction de la présence ou non d'un donneur chez des patients atteints d'un SMD de haut risque éligibles à une allogreffe de CSH avec RIC [7]



Sur un total de 384 patients inclus, 260 ont pu être assignés au bras *avec donneur* tandis que 124 sont restés dans le bras *sans donneur*. Les caractéristiques des patients (âge, sexe, *performance status*, temps écoulé entre le diagnostic et l'inclusion, score IPSS et réponse aux agents hypométhylants) étaient similaires dans les deux bras. Dans l'analyse en intention de traiter, on notait une amélioration absolue de la survie globale de 21,3% ($p = 0,0001$) dans le bras *avec donneur* (survie globale ajustée à 3 ans de 47,9% *versus* 26,6% dans le groupe *sans donneur* ; Figure 2). On notait également un avantage en

termes de survie sans leucémie avec une amélioration absolue de 15,2% à trois ans ($p = 0,003$). Ces avantages pour le groupe *avec donneur* étaient conservés tant chez les patients de moins de 65 ans que chez ceux âgés de 65 ans et plus. Le taux de non-compliance au traitement était de 30% en raison de la présence de patients assignés au groupe *avec donneur* qui n'ont finalement pas pu être greffés ou dont le conditionnement a été renforcé ainsi que de patients assignés au groupe *sans donneur* qui ont finalement trouvé un donneur au-delà de la fenêtre de recherche protocolaire de 90 jours. Les auteurs ont donc

également réalisé une analyse *per protocol* dans laquelle l'avantage de l'allogreffe est encore plus marqué avec une amélioration absolue de la survie globale de 31,4% ($p < 0,0001$) et une amélioration absolue de la survie sans leucémie de 28,4% ($p < 0,0001$). Une analyse de la qualité de vie n'a pas révélé de différence entre les deux bras de traitement. En conclusion, sur base de ces données, tout patient de moins de 75 ans souffrant d'un SMD de haut risque et dont les fonctions organiques permettent au minimum la réalisation d'un conditionnement réduit devrait être adressé dans un centre de référence afin de lui proposer une allogreffe de CSH.

L'AJOUT DE VÉNÉTOCLAX AU CONDITIONNEMENT RÉDUIT

En comparaison avec les MAC, la rechute est la principale cause d'échec après allogreffe de CSH avec RIC pour SMD ou leucémie myéloïde aigue (LMA) [8]. Il y a donc matière à recherche dans l'amélioration de ceux-ci. L'ajout de molécules à ces conditionnements est l'une des pistes possibles. Dans leur abstract, *Garcia et al.* émettent l'hypothèse que l'ajout de Vénétoclax (un médicament inhibiteur de BCL2, protéine anti-apoptotique surexprimée par les myéloblastes) aux RIC pourrait favoriser l'élimination de cellules leucémiques chimiorésistantes [9]. Il s'agit d'une étude de phase 1 dont l'objectif primaire est de déterminer la faisabilité et la sécurité de l'ajout de cette molécule au RIC en décalant une éventuelle toxicité limitant la dose. Le Vénétoclax était

donc donné en trois différents dosages pendant la semaine précédant l'allogreffe de CSH. Les 22 patients inclus dans l'étude présentaient un SMD de haut risque, une LMA de haut risque ou un syndrome mixte myéodysplasique/myéloprolifératif et étaient éligibles à une allogreffe de CSH avec RIC au départ d'un donneur HLA-identique à 8/8. Une exposition antérieure au Vénétoclax était admise. A noter que 55% des patients étaient porteurs d'une mutation de *TP53*, une anomalie associée à une chimiorésistance et à un pronostic défavorable.

Les auteurs n'ont pas noté d'excès d'évènement indésirables en comparaison avec ceux attendus après une allogreffe de CSH avec RIC classique. Ceci était également le cas pour l'incidence de cytopénies, un effet secondaire fréquent du Vénétoclax. La prise de greffe était satisfaisante et seul un décès – attribué à une GVH aigüe – était à déplorer avant le 100^{ème} jour post-greffe. La survie globale à 1 an était de 72% (48-86%) et la mortalité non liée à la rechute était de 4,5% (0,3-20%). Il s'agit donc de résultats encourageants pour une population au pronostic généralement défavorable. Une analyse génétique réalisée au jour 100 après allogreffe montrait la persistance d'une détection de la mutation de *TP53* chez 4 des 12 patients qui la présentaient au départ. Un amendement au protocole afin de permettre un traitement de maintenance par agent hypométhylant ou Vénétoclax a été effectué afin de diminuer davantage le risque de rechute. Etant donné l'absence d'impact défavorable sur la greffe, d'autres études évaluant le rôle du Vénétoclax dans ce contexte sont attendues.

RÉFÉRENCES

1. Kanakry, C.G., E.J. Fuchs, and L. Luznik, Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016. 13(2): p. 132.
2. Luznik, L. and E.J. Fuchs, High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res.* 2010. 47(1-3): p. 65-77.
3. Wieduwilt, J., et al. Comparison of Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide to Matched-Sibling, Matched-Unrelated, Mismatched-Unrelated, and Umbilical Cord Blood Donor Transplantation in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: A CIBMTR Study. Presented at ASH 2020; Abstract 299.
4. Gooptu, M., et al. Comparison of Outcomes after Haploidentical Relative and HLA Matched Unrelated Donor Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Containing Gvhd Prophylaxis Regimens. Presented at ASH 2020; Abstract 76.
5. Shaw, B., et al. Bridging the Gap in Access to Transplant for Underserved Minority Patients Using Mismatched Unrelated Donors and Post-Transplant Cyclophosphamide: A National Marrow Donor Program/be the Match (NMDP/BTM) Initiative. Presented at ASH 2020; Abstract 299.
6. Zeiser, R., et al. Ruxolitinib (RUX) Vs Best Available Therapy (BAT) in Patients with Steroid-Refractory/ Steroid-Dependent Chronic Graft-Vs-Host Disease (cGVHD): Primary Findings from the Phase 3, Randomized REACH3 Study. Presented at ASH 2020; Abstract 77.
7. Nakamura, R., et al. A Multi-Center Biologic Assignment Trial Comparing Reduced Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation to Hypomethylating Therapy or Best Supportive Care in Patients Aged 50-75 with Advanced Myelodysplastic Syndrome: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Study 1102. Presented at ASH 2020; Abstract 75.
8. Scott, B.L., et al., Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2017. 35(11): p. 1154-1161.
9. Garcia, J.S., et al. Safety and Efficacy of Adding Venetoclax to Reduced Intensity Conditioning Chemotherapy Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with High Risk Myeloid Malignancies. Presented at ASH 2020; Abstract 190.

KYMRIAH[®]CAR-T

THE TRANSFORMATION OF
CANCER TREATMENT IS HERE

the 4-1BB CAR-T cell therapy
approved in two distinct patient
population, ALL and DLBCL

	Hospital Price
0.2 to 5 x 10 ⁶ CAR positive viable T cells/kg body weight	€ 320.000
0.1 to 2.5 x 10 ⁸ CAR positive viable T cells	€ 320.000
0.6 to 6 x 10 ⁸ CAR positive viable T cells	€ 320.000



KYMRIAH is the first CAR-T cell therapy reimbursed in Belgium for the treatment of:

- Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.
- Paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.

 **KYMRIAH[®]**
(tisagenlecleucel) Dispersion
for IV infusion
TREATMENT TRANSFORMED

▼ 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 of the full leaflet for how to report adverse reactions. **Name:** Kymriah $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cells dispersion for infusion **Composition:** Kymriah is an immunocellular therapy containing tisagenlecleucel, autologous T cells genetically modified *ex vivo* using a lentiviral vector encoding an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR). Each ethylene vinyl acetate (EVA) infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel cell dispersion at a batch-dependent concentration of autologous T cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR-positive viable T cells) (see full leaflet). The concentration of CAR-positive viable T cells is dependent on indication and patient body weight (for B-cell acute lymphoblastic leukaemia [ALL]). The cellular composition and the final cell number varies between individual patient batches. In addition to T cells, NK cells may be present. The quantitative information regarding CAR-positive viable T cells/mL and total cells in the product is presented in the batch-specific documentation accompanying Kymriah. 1 or more infusion bags containing a total of 1.2×10^6 to 6×10^8 CAR-positive viable T cells. **Excipient with known effect:** This medicinal product contains 2.43 mg sodium per mL and 24.3 to 121.5 mg sodium per dose. For the full list of excipients, see full leaflet. **Pharmaceutical form:** Dispersion for infusion. A colourless to slightly yellow dispersion. **Therapeutic indications:** Kymriah is indicated for the treatment of (i) Paediatric and young adult patients up to and including 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse. (ii) Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy. **Posology:** Kymriah must be administered in a qualified treatment centre. Therapy should be initiated under the direction of and supervised by a healthcare professional experienced in the treatment of haematological malignancies and trained for administration and management of patients treated with Kymriah. Tocilizumab for use in the event of cytokine release syndrome and emergency equipment must be available per patient prior to infusion. The treatment centre must have access to additional doses of tocilizumab within 8 hours. Kymriah is intended for autologous use only (see full leaflet). Manufacture and release of Kymriah usually takes about 3-4 weeks. **Dosage in paediatric and young adult B-cell ALL patients:** For patients 50 kg and below: 0.2 to 5×10^6 CAR-positive viable T cells/kg body weight. For patients above 50 kg: 0.1 to 2.5×10^8 CAR-positive viable T cells (non-weight based). **Dosage in adult DLBCL patients:** 0.6 to 6×10^8 CAR-positive viable T cells (non-weight based). **Pre-treatment conditioning (lymphodepleting chemotherapy):** Lymphodepleting chemotherapy is recommended to be administered before Kymriah infusion unless the white blood cell (WBC) count within one week prior to infusion is $\leq 1,000$ cells/ μ L. Kymriah is recommended to be infused 2 to 14 days after completion of the lymphodepleting chemotherapy. The availability of Kymriah must be confirmed prior to starting the lymphodepleting regimen. If there is a delay of more than 4 weeks between completing lymphodepleting chemotherapy and the infusion and the WBC count is $>1,000$ cells/ μ L, then the patient should be re-treated with lymphodepleting chemotherapy prior to receiving Kymriah. **B-cell ALL:** The recommended lymphodepleting chemotherapy regimen is: Fludarabine (30 mg/ m^2 intravenous daily for 4 days) and cyclophosphamide (500 mg/ m^2 intravenous daily for 2 days starting with the first dose of fludarabine). If the patient experienced a previous Grade 4 haemorrhagic cystitis with cyclophosphamide, or demonstrated a chemorefractory state to a cyclophosphamide-containing regimen administered shortly before lymphodepleting chemotherapy, then the following should be used: Cytarabine (500 mg/ m^2 intravenous daily for 2 days) and etoposide (150 mg/ m^2 intravenous daily for 3 days starting with the first dose of cytarabine). **DLBCL:** The recommended lymphodepleting chemotherapy regimen is: Fludarabine (25 mg/ m^2 intravenous daily for 3 days) and cyclophosphamide (250 mg/ m^2 intravenous daily for 3 days starting with the first dose of fludarabine). If the patient experienced a previous Grade 4 haemorrhagic cystitis with cyclophosphamide, or demonstrated a chemorefractory state to a cyclophosphamide-containing regimen administered shortly before lymphodepleting chemotherapy, then the following should be used: Bendamustine (90 mg/ m^2 intravenous daily for 2 days). Lymphodepleting chemotherapy may be omitted if a patient's white blood cell (WBC) count is $\leq 1,000$ cells/ μ L within 1 week prior to Kymriah infusion. **Pre-medication:** To minimise potential acute infusion reactions, it is recommended that patients be pre-medicated with paracetamol and diphenhydramine or another H1 antihistamine within approximately 30 to 60 minutes prior to Kymriah infusion. Corticosteroids should not be used at any time except in the case of a life-threatening emergency (see full leaflet). **Clinical assessment prior to infusion:** Kymriah treatment should be delayed in some patient groups at risk (see full leaflet). **Monitoring after infusion:** Patients should be monitored daily for the first 10 days following infusion for signs and symptoms of potential cytokine release syndrome, neurological events and other toxicities. Physicians should consider hospitalisation for the first 10 days post infusion or at the first signs/symptoms of cytokine release syndrome and/or neurological events. After the first 10 days following the infusion, the patient should be monitored at the physician's discretion. Patients should be instructed to remain within proximity (within 2 hours of travel) of a qualified clinical facility for at least 4 weeks following infusion. **Special populations: Paediatric population: B-cell ALL:** No formal studies have been performed in paediatric patients below 3 years of age. **DLBCL:** The safety and efficacy of Kymriah in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available. **Elderly: B-cell ALL:** The safety and efficacy of Kymriah in this population have not been established. **DLBCL:** No dose adjustment is required in patients over 65 years of age. **Patients seropositive for hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), or human immunodeficiency virus (HIV):** There is no experience with manufacturing Kymriah for patients with a positive test for HIV, active HBV, or active HCV infection. Leukapheresis material from these patients will not be accepted for Kymriah manufacturing. Screening for HBV, HCV, and HIV must be performed in accordance with clinical guidelines before collection of cells for manufacturing. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the full leaflet. Contraindications of the lymphodepleting chemotherapy must be considered. **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** Safety assessment was based on a total of 194 patients (with paediatric and young adult B-cell ALL and DLBCL) who received Kymriah in two multi-centre pivotal clinical studies. **B-cell ALL:** The adverse reactions described in this section were characterised in 79 patients infused with Kymriah in the multi-centre, pivotal clinical study CCTL019B2202. The most common non-haematological adverse reactions were cytokine release syndrome (77%), infections (73%), hypogammaglobulinaemia (53%), pyrexia (42%) and decreased appetite (38%). The most common haematological adverse reactions were decreased white blood cells (100%), decreased haemoglobin (100%), decreased neutrophils (100%), decreased lymphocytes (100%) and decreased platelets (97%). Grade 3 and 4 adverse reactions were reported in 89% of patients. The most common Grade 3 and 4 non-haematological adverse reaction was cytokine release syndrome (48%). The most common Grade 3 and 4 haematological laboratory abnormalities were white blood cells decreased (97%), lymphocytes decreased (96%), neutrophils decreased (95%), platelets decreased (77%) and haemoglobin decreased (48%). Grade 3 and 4 adverse reactions were more often observed within the initial 8 weeks post-infusion (82% of patients) compared to after 8 weeks post-infusion (51% of patients). **DLBCL:** The adverse reactions described in this section were characterised in 115 patients infused with Kymriah in one global multicentre international study, i.e. the ongoing pivotal clinical study CCTL019C2201. The most common non-haematological adverse reactions were cytokine release syndrome (57%), infections (58%), pyrexia (35%), diarrhoea (31%), nausea (29%), fatigue (27%) and hypotension (25%). The most common haematological adverse reactions were decreased lymphocytes (100%), decreased white blood cells (99%), decreased haemoglobin (99%), decreased neutrophils (97%), and decreased platelets (95%). Grade 3 and 4 adverse reactions were reported in 88% of patients. The most common Grade 3 and 4 non-haematological adverse reactions were infections (34%) and cytokine release syndrome (23%). The most common ($>25\%$) Grade 3 and 4 haematological laboratory abnormalities were lymphocyte count decreased (95%), neutrophil count decreased (82%), white blood cell count decreased (78%), haemoglobin decreased (59%) and platelet count decreased (56%). Grade 3 and 4 adverse reactions were more often observed within the initial 8 weeks post-infusion (82%) compared to after 8 weeks post-infusion (48%). Tabulated list of adverse drug reactions and Description of selected adverse drug reactions: Cytokine release syndrome, Infections and febrile neutropenia, Prolonged cytopenias, Neurological adverse reactions, Hypogammaglobulinaemia, Immunogenicity: 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:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland; EU/1/18/1297/001. **Date of revision of the text:** 17.07.2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

INNOVATIONS 2020 EN HÉMOSTASE-THROMBOSE

L'année 2020 aura été riche en développements et nouveautés dans le domaine des maladies thrombotiques et hémorragiques. La coagulopathie liée à la COVID-19, tant en ce qui concerne sa physiopathologie complexe que sa prise en charge antithrombotique, a suscité un intérêt majeur et loin d'être épuisé. Les anticoagulants oraux directs (AODs) continuent leur validation, notamment dans la maladie thrombo-embolique veineuse liée au cancer et la prise en charge de la thrombopénie induite par l'héparine. Les données de leur utilisation en début de grossesse semblent rassurantes. Si l'utilisation des AODs doit être évitée pendant la grossesse, en revanche, les données disponibles ne justifient pas l'interruption volontaire de grossesse sur la base de l'exposition aux AODs seule. La mortalité du syndrome anti-phospholipide catastrophique (CAPS) semble significativement réduite lorsque deux anticorps, l'éculizumab et le rituximab, sont incorporés dans le schéma thérapeutique. En ce qui concerne l'hémophilie, c'est la publication des nouvelles recommandations internationales par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie qui a retenu toute l'attention ainsi que des avancées thérapeutiques notoires, telle que la validation d'un concentré de facteur VIII doté d'une ultra-longue demi-vie (BIVV001). Au-delà de son indication dans le traitement de l'hémophilie A congénitale, c'est aussi dans la prise en charge de l'hémophilie A acquise que l'Emicizumab, un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII, se révèle très prometteur.

Cédric Hermans, Amandine Hansenne, Catherine Lambert

MOTS-CLÉS ► COVID-19, coagulopathie, cancer, anticoagulants oraux directs, hémophilie, hémophilie acquise, syndrome anti-phospholipide catastrophique

Innovations 2020 in hemostasis and thrombosis

The year 2020 was rich in developments and innovations in the field of thrombotic and hemorrhagic disorders. With respect to both its complex physiopathology and its multifaceted antithrombotic treatment, the coagulopathy linked to COVID-19 has aroused major interest that is far from being exhausted. Direct oral anticoagulants (DOACs) continue to be developed and validated, particularly in cancer-related venous thromboembolic diseases and for managing heparin-induced thrombocytopenia. The data on the DOAC use in early pregnancy appear reassuring. While these agents should indeed be avoided during pregnancy, the available data do not justify voluntary pregnancy termination as based on DOAC exposure alone. Mortality in catastrophic anti-phospholipid syndrome (CAPS) is likely to be significantly reduced when two antibodies, consisting of eculizumab and rituximab, are incorporated into the treatment regimen. As regards congenital hemophilia, the publication of new international recommendations by the World Federation of Hemophilia has attracted a great deal of attention, as have new therapeutic advances, including the validation of an ultra-long half-life FVIII concentrate (BIVV001). Emicizumab is a bispecific antibody mimicking the action of FVIII that appears to be very promising. In addition to this drug's use in managing congenital hemophilia A, it is also indicated in managing acquired hemophilia A.

KEY WORDS

COVID-19, coagulopathy, cancer, direct oral anticoagulants, hemophilia, acquired hemophilia, acquired hemophilia, catastrophic antiphospholipid syndrome

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain (UCLouvain)
Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie,
B-1200 Bruxelles, Belgique

SOMMAIRE

Coagulopathie du COVID-19 : des modalités de prévention antithrombotique toujours débattues

Apixaban et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse associée au cancer : résultats très prometteurs

Traitement du syndrome anti-phospholipide catastrophique : succès des anticorps monoclonaux

Quels risques des anticoagulants oraux directs durant la grossesse : nouvelles données rassurantes

Thrombopénie induite par l'héparine : rôle des anticoagulants oraux directs

Nouvelles guidelines mondiales 2020 de prise en charge de l'hémophilie

BIVV001 ou la perspective de traiter les hémophiles A moyennant une injection intraveineuse hebdomadaire

Emicizumab dans l'hémophilie acquise : les prémises d'une révolution thérapeutique

CORRESPONDANCE

Pr. Cédric Hermans
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
cedric.hermans@uclouvain.be
orcid.org/0000-0001-5429-8437

Conflit d'intérêt: aucun

Coagulopathie du COVID-19 : des modalités de prévention antithrombotique toujours débattues

La COVID-19 est associée à un état pro-thrombotique d'étiologie complexe favorisé par l'état inflammatoire intense, responsable de thromboses artérielles et veineuses (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires). Il est associé à une mortalité accrue. L'incidence accrue de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients admis pour COVID-19 par rapport aux autres patients n'est pas formellement établie. Ce n'est pas le cas pour les microthrombi intra-pulmonaires qui représentent une complication fréquente du COVID-19, difficiles à diagnostiquer et dont l'étiologie est complexe (1).

Les anomalies biologiques typiquement observées sont une majoration des D-dimères et du fibrinogène et une éventuelle thrombopénie. Ces anomalies sont associées à un mauvais pronostic. Ces marqueurs doivent être régulièrement surveillés chez les patients admis pour COVID-19, surtout aux soins intensifs. Le diagnostic d'embolie pulmonaire peut s'avérer difficile et doit être évoqué en cas d'aggravation inexplicite de l'hypoxémie ou d'insuffisance cardiaque droite.

Le risque thrombo-embolique doit être stratifié pour adapter la thrombo-prophylaxie. Les héparines des bas poids moléculaire (HBPM) semblent s'imposer comme l'anticoagulant de choix (2,3). Même s'il

existe un consensus sur le bénéfice de la prophylaxie anti-thrombotique chez les patients avec COVID-19, une grande incertitude existe en ce qui concerne les critères justifiant une intensification de ce traitement (doublement de la dose préventive ou anticoagulation thérapeutique) (4). L'indice de masse corporelle, la présence de facteurs de risque de thrombose surajoutés, l'insuffisance rénale et les facteurs de risque hémorragiques doivent être pris en compte.

Il n'existe en outre pas de données spécifiques concernant la durée optimale d'anticoagulation (quelle que soit la dose) des patients COVID-19. L'évaluation du risque thrombotique et hémorragique doit être ré-évaluée et individualisée. Pour les patients à risque thrombo-embolique élevé (mobilité réduite, cancer et selon certains auteurs D-dimères > 2 fois la normale) et à faible risque hémorragique, une durée de 45 jours peut être proposée.

Parmi les multiples recommandations de prise en charge de la coagulopathie du COVID-19 publiées, il faut citer le consensus belge pragmatique, synthétique et adapté à réalité nationale (5).

Apixaban et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse associée au cancer : résultats très prometteurs

Bien que les HBPM demeurent le traitement de choix de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) chez les patients atteints de cancer, plusieurs recommandations plaident désormais en faveur de l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AODs). Après les études HOKUSAI-VTE cancer et SELECT-D comparant la daltéparine (Fragmin) à l'édoxaban (Lixiana) et au rivaroxaban (Xarelto) respectivement, c'est au tour de l'étude CARAVAGGIO de démontrer l'efficacité de l'apixaban (Eliquis) (6).

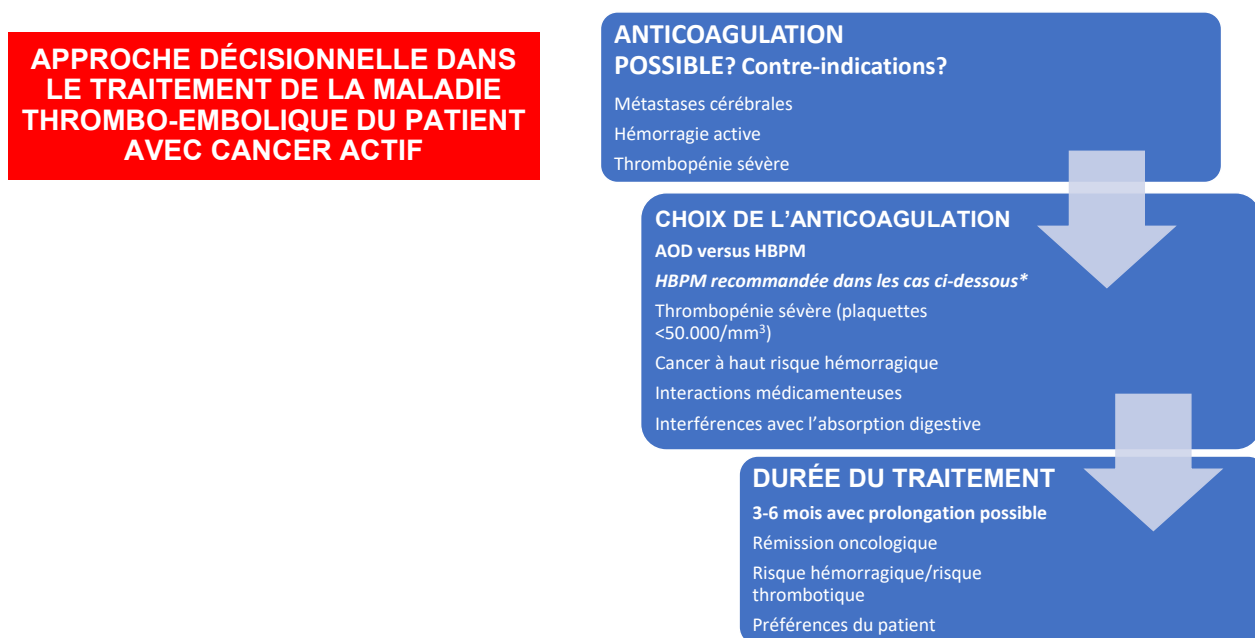
Cet essai prospectif de non-infériorité a inclus 1155 patients atteints de cancer avec MTEV, et suivis pendant 6 mois. 32/576 (5,6 %) des patients traités

par apixaban et 46/579 (7,9 %) de ceux traités par daltéparine (Hazard Ratio (HR) : 0,63 ; intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,37-1,07) ont eu une récurrence de MTEV. La différence de risque répond aux critères de non-infériorité ($p < 0,001$) mais pas de supériorité ($p = 0,09$). Contrairement à HOKUSAI-VTE cancer et SELECT-D, le risque de saignement majeur, notamment du tractus digestif, était similaire dans les deux groupes. L'étude CARAVAGGIO confirme la non-infériorité des AODs pour traiter la MTEV chez le sujet oncologique. L'apixaban pourrait donc être administré à certains patients atteints d'un cancer gastro-intestinal.

Les limites de l'étude doivent être soulignées. L'étude a été réalisée en ouvert pour éviter l'utilisation sous-cutanée d'un placebo pendant 6 mois. La survenue d'hémorragies digestives n'était pas un critère de jugement pré-défini, mais l'a été secondairement à l'obtention des résultats des précédentes études concernant l'utilisation des AODs dans la MTEV associée au cancer. Le nombre de sujets inclus a été calculé afin d'obtenir une puissance suffisante pour le critère de jugement principal d'efficacité, cependant l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour émettre des conclusions définitives concernant le risque hémorragique. Cela s'applique notamment

aux cancers du tractus gastro-intestinal haut dont la fréquence parmi les localisations cancéreuses étudiées était respectivement de 4% et 5,4% dans les groupes apixaban et daltéparine. Enfin, comme pour les autres études des AODs dans la population oncologique, les résultats de Caravaggio ne peuvent pas être appliqués aux patients atteints de tumeurs cérébrales (primitives ou métastatiques connues), ainsi qu'aux patients atteints de leucémie aiguë, qui étaient exclus de l'étude. Un arbre décisionnel succinct d'utilisation des AODs chez patients avec MTEV associée au cancer est détaillé dans la figure 1.

Figure 1



*A réévaluer selon l'évolution clinique

Traitement du syndrome anti-phospholipide catastrophique : succès des anticorps monoclonaux

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) catastrophique (CAPL) est une variante fulminante rare (1 %) du SAPL caractérisée par des thromboses multi-organiques responsables d'une défaillance multi-viscérale avec un taux de mortalité élevé, de plus de 30 %. Des données récentes plaident en faveur de l'implication du complément (7).

La prise en charge thérapeutique classique consistait, en dehors du traitement étiologique, en l'association d'une anticoagulation (AC), de glucocorticoïdes (GC), d'échange plasmatique (PEX) et/ou d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg). Récemment, plusieurs séries de cas ont décrit l'utilisation de deux anticorps monoclonaux : le

rituximab (RTX) ciblant le CD20 et l'éculizumab (ECL) ciblant la fraction 5 du complément dans le CAPL.

D'après une étude rétrospective de bases de données présentée lors de l'ISTH 2020 (8), sur un total de 453 cas de SAPL catastrophique, le taux de mortalité pour les associations thérapeutiques suivantes étaient, par ordre décroissant : 37 % pour AC/GC, 31 % pour AC/GC/PEX/IG, 21 % pour AC/GC/PEX, 27 % pour AC/GC/IG, 20 % pour AC/GC/PEX/IG/RTX/ECL et 17 % pour AC/GC/PEX/IG/RTX. Après réalisation d'analyses statistiques plus approfondies, la mortalité de toutes les associations thérapeutiques comprenant le RTX était de 17 %, tandis que celle des associations thérapeutiques comprenant de l'ECL était de 6 %. Au total, les associations incluant PEX, RTX ou ECL

présentaient une mortalité significativement plus faible que l'association de base AC/GC+/-IgIV. Les PEX n'ont pas eu d'impact sur la mortalité dans les associations comprenant RTX et/ou ECL. Le RTX et ECL avaient un impact positif sur la survie d'autant plus important lorsqu'ils étaient instaurés tôt dans la prise en charge thérapeutique.

À la lumière de ces données, il semble logique de recommander dans les CAPL l'association AC+GC+ECL+RTX+traitement étiologique, et de n'utiliser les PEX que dans les cas réfractaires. Bien que le nombre de cas soit limité, une étude prospective serait la bienvenue pour venir confirmer le bénéfice de ce changement thérapeutique.

Quels risques des anticoagulants oraux directs durant la grossesse : nouvelles données rassurantes

Les AODs, dont la taille moléculaire est comprise entre 36 et 548 Daltons sont capables de traverser la barrière placentaire. Le risque d'embryopathie est encore inconnu chez les femmes enceintes ayant été exposées aux AODs pendant la grossesse. D'après une collecte rétrospective de cas, et après élimination des potentiels doublons, 593 cas d'exposition aux AODs pendant la grossesse ont pu être identifiés, parmi lesquels seuls 316 disposaient d'informations suffisantes pour être étudiés. Il s'agissait de 175 naissances vivantes (55.4 %), 69 fausses couches (21.8 %), 72 interruptions volontaires de grossesse (22.8 %). Dans les 316 grossesses dont l'issue a été signalée, la très grande majorité des AODs avaient

été arrêtés avant les 2 premiers mois de la grossesse ; un total de 19 anomalies a été signalé (6.1 %), dont 12 pourraient être liées à l'exposition aux AODs, ce qui se traduirait par un risque d'embryopathie global de 3.8 %, inférieur à celui observé avec les antivitamines K. D'après ces données, il est confirmé que l'utilisation des AODs doit être évitée pendant la grossesse. En revanche, les données disponibles ne justifient pas l'interruption volontaire de grossesse sur la base de l'exposition aux AODs seule. Un conseil non directif, une surveillance étroite de la grossesse, et la notification des résultats à la pharmacovigilance sont recommandés.

Le traitement de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) repose sur l'anticoagulation par un antithrombotique qui n'est pas dérivé de l'héparine. Les anticoagulants ciblant le facteur IIa (lépirudine) ou le danaparoiide ont pendant longtemps été les médicaments de première ligne avec un passage aux AVK une fois la thrombopénie résolue. L'utilisation des AODs dans cette indication suscite un intérêt particulier et est mentionnée dans plusieurs guidelines (9). La TIH peut s'accompagner d'une thrombose (TTIH). Le risque thrombotique est particulièrement élevé le mois après le diagnostic (TIH aiguë) et diminue durant les 2 mois suivants (TIH subaiguë) avec en général une diminution du titre des anticorps anti-PF4/héparine et de leur capacité à activer les plaquettes. À ce jour, aucune étude randomisée n'a évalué l'efficacité des AODs dans la TIH, mais quelques séries de cas décrivent des dizaines de patients sous AODs, la plupart avec des TIH sans thrombose. L'AOD le plus utilisé dans cette indication est le Rivaroxaban, en général prescrit à

la dose de 15 mg 2 ×/jour jusqu'à la normalisation plaquettaire ou pendant les 3 semaines initiales en cas de TTIH avec thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La dose de 20 mg/jour est ensuite prescrite jusqu'à la fin de la période d'anticoagulation (au moins 4 semaines en cas de TIH et au moins 3 mois en cas de TTIH).

Les dernières recommandations françaises suggèrent l'utilisation d'AODs comme une option possible de traitement de première ligne chez les patients stables. Les recommandations s'accordent généralement pour ne pas prescrire d'AOD (en particulier en première ligne) en cas de TTIH avec thrombose artérielle, de thrombose veineuse profonde avec phlegmasia ou embolie pulmonaire massive. Les contre-indications usuelles aux AODs sont également valables (insuffisance rénale ou hépatique sévères, éventuelles co-médications pouvant interférer avec le métabolisme de ces anticoagulants).

Nouvelles guidelines mondiales 2020 de prise en charge de l'hémophilie

Les nouvelles directives de prise en charge de l'hémophilie, dont la rédaction a été coordonnée par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH), ont été publiées en 2020 (10) (Figure 2). Il s'agit d'un document majeur pour la communauté hémophile et leurs équipes soignantes à travers le monde. Il n'est pas possible de résumer ici les centaines de recommandations. Seuls les messages les plus pertinents sont synthétisés ci-dessous.

LA PROPHYLAXIE : TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE POUR TOUS LES HÉMOPHILES


Les guidelines établissent sans ambiguïté la prophylaxie, c'est-à-dire l'administration régulière d'un traitement hémostatique, comme le traitement de référence pour tous les patients hémophiles. La FMH préconise explicitement l'utilisation de la prophylaxie plutôt que le traitement épisodique (à la


demande), y compris dans les pays où les contraintes en matière de soins de santé sont importantes. La thérapie épisodique est certes essentielle pour contrôler les hémorragies aiguës, mais elle n'empêche pas, à long terme, le développement d'une arthropathie hémophilique invalidante et douloureuse. Également, dans les pays à ressources limitées, une prophylaxie moins intensive à faible dose est recommandée et est certainement à privilégier par rapport au traitement à la demande. Toutes les formes de prophylaxie – qu'il s'agisse de l'utilisation de doses élevées, intermédiaires ou faibles de facteur de coagulation ainsi que la prophylaxie avec des agents non substitutifs tels que l'emicizumab – offrent des avantages supérieurs à la thérapie épisodique. Compte tenu de la grande variabilité de la réponse de chaque patient au traitement, la prophylaxie doit être individualisée. En d'autres termes, le schéma de traitement

Figure 2.

DOI: 10.1111/hae.14046

SUPPLEMENT ARTICLE

Haemophilia  WILEY



WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition

Alok Srivastava¹ | Elena Santagostino² | Alison Dougall³ | Steve Kitchen⁴ | Megan Sutherland⁵ | Steven W. Pipe⁶ | Manuel Carcao⁷ | Johnny Mahlangu⁸ | Margaret V. Ragni⁹ | Jerzy Windyga¹⁰ | Adolfo Llinás¹¹ | Nicholas J. Goddard¹² | Richa Mohan¹³ | Pradeep M. Poonnoose¹⁴ | Brian M. Feldman¹⁵ | Sandra Zelman Lewis¹⁶ | H. Marijke van den Berg¹⁷ | Glenn F. Pierce¹⁸ | on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors*

Health Care Provider Panelists
 Erik Berntorp, Margareth Castro Ozelo, Carlos D. De Brasi, Piet de Kleijn, Silmara A. de Lima Montalvão, Gerard Dolan, Alison Dougall, Carmen Escuriola Ettingshausen, Emna Gouider, Kate Khair, Barbara A. Konkle, Rolf C. R. Ljung, Gianluigi Pasta, Shrimati Shetty, Alison Street, Claude Tayou Tagny, Pierre Toulon

PWH/Parents Panelists
 Abdelaziz Al Sharif, Manuel A. Baarslag, Lisa Bagley, Francisco Careta, Kim Chew, Gaetan Duport, Radoslaw Kaczmarek, Augustas Nedzinskas, Enrique David Preza Hernández, Bradley Rayner, R. Sathyanarayanan, Andrew Selvaggi, Ekawat Suwantaraj

Guidelines Methodology Leadership Team
 Donna Coffin, Debbie Hum, Melanie Golob, Sonia O'Hara, Tom Schofield, Lucy T. Henry, Maura Sostack

FREELY AVAILABLE ON <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14046>

(quantité de facteur administrée et fréquence des injections) doit tenir compte des caractéristiques individuelles de chaque patient, qu'elles soient liées

à la pharmacocinétique des traitements administrés, à l'état articulaire, au mode de vie (Figure 3).

Figure 3.

Les nouvelles recommandations du traitement de l'hémophilie

«L'administration régulière d'un ou de plusieurs agents hémostatiques dans le but de prévenir les hémorragies chez les personnes atteintes d'hémophilie tout en leur permettant de mener une vie active et d'atteindre une qualité de vie comparable à celle des personnes non hémophiles »

- Prendre en compte le phénotype hémorragique plutôt que la sévérité de la maladie évaluée sur base du taux de FVIII ou FIX
- La prophylaxie représente le traitement de référence pour tous les patients dans le monde, même si les ressources sont limitées
- Viser des concentrations de facteur suffisamment élevées pour empêcher les hémorragies plutôt que des valeurs > 1 %
- L'émicizumab est reconnu comme option de traitement même si les effets à long terme demeurent inconnus

DES OBJECTIFS DE TRAITEMENTS PLUS AMBITIEUX

Les concentrations minimales de facteurs VIII ou IX comprises entre 1 à 3 %, qui ont représenté les objectifs de traitements au cours des deux décennies, sont insuffisantes pour prévenir totalement les

hémorragies, cliniques et subcliniques. Les cliniciens doivent désormais viser des concentrations minimales supérieures à 3-5 % voire davantage pour réduire le risque de saignement. Les concentrés de facteurs VIII ou IX à demi-vie prolongée et les

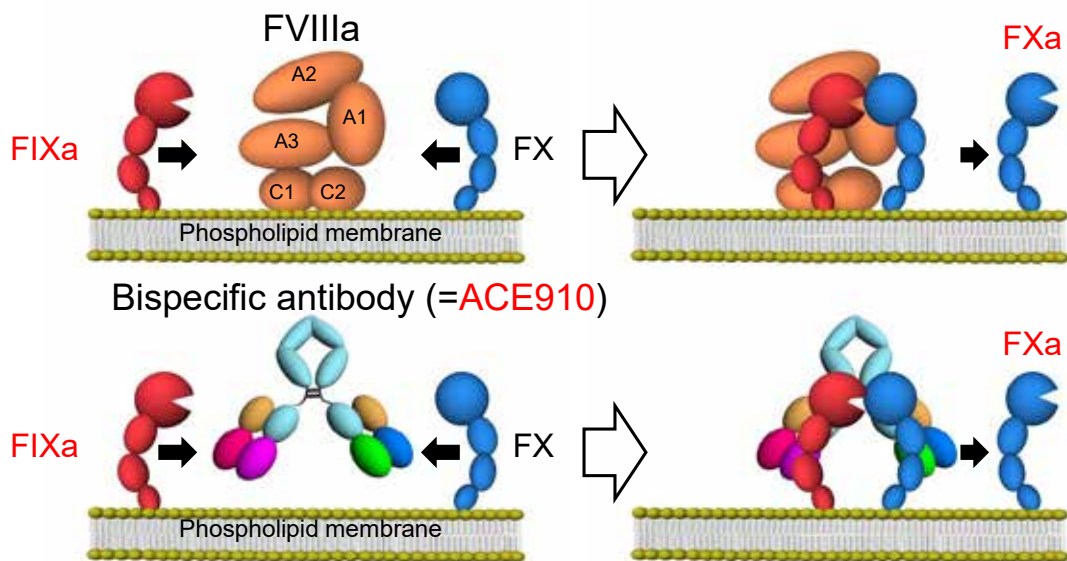
thérapies dites non substitutives, administrés par voie sous-cutanée, offrent clairement une alternative aux traitements classiques (concentrés de FVIII et FIX à demi-vie standard) pour obtenir une meilleure protection vis-à-vis des saignements en maintenant une concentration minimale plus élevée. L'objectif ultime de toute thérapie prophylactique devrait être l'abolition ou la prévention de tous les accidents hémorragiques spontanés (« zero bleed »).

QUELLE PLACE POUR LES NOUVELLES THÉRAPIES NON-SUBSTITUTIVES ?

De nouvelles thérapies de l'hémophilie sont en cours de développement et de validation. Il s'agit notamment des agents qui réduisent l'inhibition de la coagulation en agissant sur ses inhibiteurs naturels dont le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor,

l'inhibiteur du FVII, du facteur tissulaire et du FX) et l'anti-thrombine (Fitusiran). Ces thérapies ont l'énorme avantage de pouvoir être administrées par voie sous-cutanée et de permettre une correction persistante de l'hémostase. Le seul agent hémostatique sous-cutané actuellement disponible est l'emicizumab, un anticorps bispécifique capable de mimer l'action du FVIII en se liant aux FIXa et FX (Figure 4). Les lignes directrices de la FMH recommandent désormais son utilisation en prophylaxie pour prévenir les hémarthroses chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs. Elles soulignent toutefois de façon pertinente qu'il existe très peu de données cliniques sur l'impact de l'emicizumab à long terme notamment sur l'état articulaire et insistent sur l'importance de collecter de telles données.

Figure 4. Mode d'action de l'Emicizumab (Hemlibra®), un anticorps qui mime l'action du FVIII en se fixant d'une part au FIXa et d'autre part au FX de la coagulation comme le fait le FVIII



LA DÉFINITION DE LA PROPHYLAXIE REVISITÉE

En 2014, la prophylaxie de l'hémophilie a été définie comme « La perfusion intraveineuse régulière de FVIII chez les personnes atteintes d'hémophilie A et de FIX chez les personnes atteintes d'hémophilie B, administré afin d'augmenter le FVIII ou le FIX manquant dans le but de prévenir les saignements ». La FMH propose une nouvelle définition de la prophylaxie basée sur les résultats plutôt que sur le dosage des produits thérapeutiques administrés : «L'administration régulière d'un ou plusieurs agents hémostatiques dans le but de prévenir

les hémorragies chez les personnes atteintes d'hémophilie tout en leur permettant de mener une vie active et d'atteindre une qualité de vie comparable à celle des personnes non hémophiles ».

QUEL FVIII À LONGUE DEMI-VIE CHOISIR ?

Il existe désormais une large gamme de concentrés de FVIII ou FIX à demi-vie prolongée obtenus par des technologies diverses. La FMH n'émet aucune préférence parmi les divers mécanismes d'action utilisés pour prolonger la demi-vie, qu'il s'agisse de la pégylation, de la fusion au fragment Fc des

immunoglobulines ou à l'albumine. Sur la base des critères de sécurité clinique à ce jour, il n'y a en effet pas de preuves suffisantes pour recommander une préférence parmi ces différentes stratégies.

NOUVELLES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AVEC INHIBITEURS

Brièvement, les guidelines abordent largement la problématique de la gestion des patients développant des anticorps contre le FVIII ou FIX exogène. Elles insistent sur la disponibilité de nouvelles options de traitement tels que le FVII activé recombinant à demi-vie prolongée (rFVIIa), le Fitusiran et les agents ciblant le TFPI et surtout l'emicizumab, le traitement désormais standard des patients hémophiles A avec inhibiteur persistant. En ce qui concerne l'induction de la tolérance immunitaire (ITI), la FMH recommande de la débiter dès la détection d'un inhibiteur en utilisant du FVIII plasmatique ou recombinant, y compris le FVIII-Fc. Le taux de réussite est d'environ 70 % chez les hémophiles A, mais nettement inférieur chez les patients atteints d'hémophilie B. En cas de succès de l'ITI, une prophylaxie par FVIII ou du FIX doit être mise en œuvre, avec une surveillance très étroite. Les données d'immunogénicité des FVIII à demi-vie prolongée sont limitées. Il ne semble pas y avoir de risque significatif d'inhibiteur lors d'un changement de produit, et il n'y a donc pas de préférence pour le produit utilisé.

AUTRES RECOMMANDATIONS PERTINENTES

En ce qui concerne le traitement de la douleur, problème majeur chez les patients hémophiles, les précédentes lignes directrices de la FMH recommandaient d'éviter l'utilisation d'opioïdes. Compte tenu des dernières données, les recommandations mentionnent que les opioïdes peuvent et doivent être utilisés s'ils sont indiqués et à condition que leur durée soit clairement définie.

A propos de la question controversée, à savoir si les articulations qui saignent doivent être ponctionnées, les directives précédentes recommandaient d'éviter l'aspiration des articulations (arthrocentèse). Après revue de la littérature, les guidelines conseillent désormais que l'arthrocentèse soit réalisée pour traiter une hémarthrose douloureuse sous tension ou s'il existe une suspicion d'infection. Cette ponction ne doit pas être systématique. Elle n'est pas pratiquée dans de nombreux cabinets pour éviter le risque d'infection intra-articulaire.

Les guidelines à propos du traitement des saignements vitaux (touchant le système nerveux central, ORL, le cou et les saignements gastro-intestinaux) ont été conservées. Le recours aux anti-fibrinolytiques est recommandé pour les saignements gastro-intestinaux, qui sont associés à une réduction significative de la mortalité.

Le succès de ces recommandations dépendra de leur diffusion, de leur adoption par les professionnels de santé, de la disponibilité des traitements à travers le monde et aussi de la volonté et capacité des patients à les concrétiser.

BIVV001 ou la perspective de traiter les patients hémophiles A moyennant une injection intraveineuse hebdomadaire

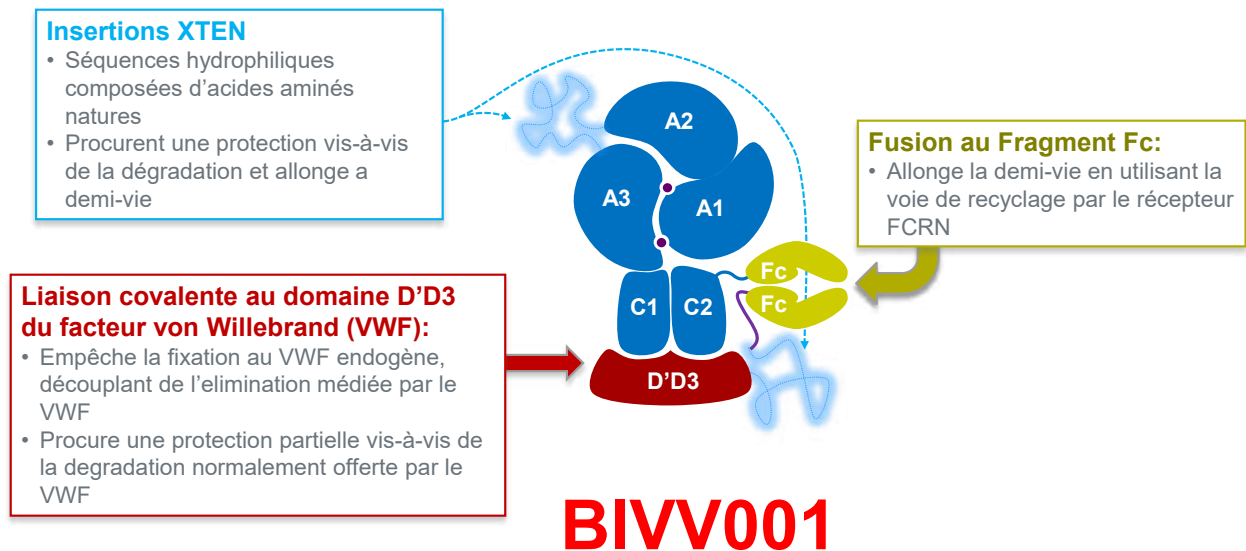
BIVV001 est une nouvelle molécule variante du FVIII combinant des fragments de 3 protéines (Fc, VWF, XTEN) (Figure 5). Ce FVIII recombinant a été conçu pour protéger les hémophiles A contre les saignements avec une dose prophylactique hebdomadaire. Le NEJM a publié des résultats très positifs de l'étude de phase I/IIa ayant évalué la tolérance et la pharmacocinétique de BIVV001 chez des adultes atteints d'hémophilie A. L'étude EXTEN-A est une étude multicentrique menée avec 2 doses

de BIVV001 (25 UI/kg et 65 UI/kg) chez des patients hémophiles A sévères. Les participants ont reçu une dose unique d'un FVIII recombinant conventionnel, suivie d'une période sans traitement, et ensuite une dose unique de BIVV001. BIVV001 a été bien toléré et aucun anticorps inhibiteur n'a été détecté dans les 28 jours suivant l'administration. Aucun événement indésirable de type réaction allergique, choc anaphylactique ou événement d'importance clinique lié au traitement n'a été rapporté. Dans la

cohorte ayant reçu la dose de 65 UI/kg, la demi-vie du FVIII était de 43 heures, et pour les patients ayant reçu 25 UI/kg, elle était égale à 38 heures. BIVV001

est donc le premier FVIII pouvant surmonter l'effet limitant de sa demi-vie grâce au VWF. BIVV001 est un traitement très prometteur de l'hémophilie A (11).

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



Emicizumab dans l'hémophilie acquise : les prémices d'une révolution thérapeutique

Avec approximativement 1,5 cas par million de patients/année, l'hémophilie A acquise (AHA) est une maladie hémorragique rare. Sa reconnaissance rapide est néanmoins cruciale dans sa prise en charge et son pronostic. Son diagnostic doit être évoqué chez tout patient (non atteint d'hémophilie congénitale) présentant des plaintes ou complications hémorragiques et un allongement du TCA. La mise en évidence d'un déficit (la plupart du temps sévère) en FVIII et la présence d'anticorps anti-FVIII prouvent le diagnostic. Jusqu'à présent, en cas d'hémorragie sévère, le traitement hémostatique reposait sur l'utilisation d'agents court-circuitant le FVIII : le FVII activé humain recombinant (rhFVIIa) ou les concentrés du complexe prothrombinique activé (activated prothrombin complex concentrate, aPCC). Le FVIII porcin (pFVIII) représente une alternative plus récente et moins largement utilisée. Les inconvénients principaux de ces traitements sont leur administration intra-veineuse, une courte

demi-vie imposant des injections répétées, un monitoring difficile de l'activité hémostatique, leur potentielle thrombogénicité ainsi que leur coût.

L'emicizumab est un anticorps recombinant, humanisé, bispécifique se fixant sur le FIXa et FX, mimant l'action de cofacteur du FVIII (Figure 4). L'emicizumab fait actuellement partie intégrante du traitement de l'hémophilie A congénitale et s'est imposé comme le traitement de référence pour les patients avec une hémophilie A congénitale et ayant développé des inhibiteurs dirigés contre le FVIII exogène. Son utilisation dans l'AHA a été récemment décrite dans plusieurs rapports de cas et séries (12,13). Même si ces données préliminaires doivent être confirmées, le traitement par Emicizumab pourrait avoir un impact majeur sur la prise en charge de l'hémophilie acquise en facilitant le traitement hémostatique tout en permettant un traitement immunosuppresseur moins agressif (Tableau 1).

Tableau 1: Avantages potentiels du traitement par emicizumab face aux défis thérapeutiques de l'hémophilie A acquise

Difficultés dans le traitement de l'hémophilie acquise	Apports potentiels de l'emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> Risque de saignements sévères récurrents jusqu'à élimination de l'inhibiteur 	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité hémostatique prophylactique relativement rapide
<p>Utilisation des agents court-circuitants le FVIII :</p> <ul style="list-style-type: none"> Besoin d'un accès intra-veineux Demi-vie courte, administrations répétées Évaluation biologique de l'efficacité difficile Risque thrombotique Pas de stratégie prophylactique validée chez les patients avec une élimination difficile de l'inhibiteur 	<ul style="list-style-type: none"> Administration sous-cutanée Injection hebdomadaire puis mensuelle possible Évaluation biologique possible (requérant un laboratoire spécialisé) Pas d'évidence d'un risque thrombotique accru sur base des données disponibles, y compris chez des patients à haut risque Adapté pour la prophylaxie à long terme si nécessaire
<ul style="list-style-type: none"> Morbidité et mortalité liées au traitement immunosuppresseur 	<ul style="list-style-type: none"> Possibilité de considérer un traitement immunosuppresseur d'intensité réduite et adapté au profil du patient
<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisations souvent longues (complications hémorragiques, accès intraveineux nécessaire pour les agents by-passants, délai avant élimination de l'inhibiteur) 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi ambulatoire possible dès que le patient est stable cliniquement et biologiquement
<ul style="list-style-type: none"> Frais élevés de prise en charge liés aux hospitalisation(s) prolongée(s), utilisation répétée d'agents hémostatiques coûteux, complications liées à l'immunosuppression 	<ul style="list-style-type: none"> Possible avantage économique par réduction du temps d'hospitalisation, réduction des complications et utilisation d'un agent hémostatique unique

CONCLUSIONS

Cette année 2020, malgré la pandémie COVID-19, aura été riche en développements dont cet article ne dresse qu'une synthèse limitée.

Au-delà de satisfaire ou combler les attentes des passionnés de la coagulation sanguine, ce sont de multiples disciplines et patients concernés qui devraient bénéficier à court ou long termes de ces innovations et de leur concrétisation en pratique clinique.

RÉFÉRENCES

1. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020.
2. Liu J, Li J, Arnold K, Pawlinski R, Key NS. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(4):518-523.
3. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020.
4. Patell R, Midha S, Kimani S, Martin R, Neparidze N, Jaglal M et al. Variability in Institutional Guidance for COVID-19-Associated Coagulopathy in the United States. *Thromb Haemost.* 2020; 120(12):1725-1732.
5. Vanassche T, Orlando C, Vandenbosch K, Gadisseur A, Hermans C, Jochmans K et al. Belgian clinical guidance on anticoagulation management in hospitalised and ambulatory patients with COVID-19. *Acta Clin Belg.* 2020;1-6.
6. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Munoz A, Huisman MV, Connors JM et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(17):1599-1607.
7. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: complement activation, complement gene mutations and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2020.
8. Haddad P. The Relative Impact of Treatment Approaches on the Outcome of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS): Analysis of an Updated Database. *ISTH Academy.* Haddad P.07/12/20; 303446; OC 07.5 Sujet: Antiphospholipid Syndrome. 2020. Ref Type: Online Source
9. Gruel Y, De ME, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020; 39(2):291-310.
10. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020; 26 Suppl 6:1-158.
11. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, Staber JM, Kulkarni R, Ragni MV et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020; 383(11):1018-1027.
12. Gelbenegger G, Schoergenhofer C, Knoebl P, Jilma B. Bridging the Missing Link with Emicizumab: A Bispecific Antibody for Treatment of Hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2020; 120(10):1357-1370.
13. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner KV, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood.* 2020.

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

HEMLIBRA 30 mg/1,0 ml flacon sol. inj. (*) : 2534,59 €
HEMLIBRA 60 mg/0,4 ml flacon sol. inj. (*) : 5059,58 €
HEMLIBRA 105 mg/0,7 ml flacon sol. inj. (*) : 8847,06 €
HEMLIBRA 150 mg/1,0 ml flacon sol. inj. (*) : 12634,53 €

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Hemlibra 30 mg/mL solution injectable. Hemlibra 150 mg/mL solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Hemlibra 30 mg/mL solution injectable. Chaque mL de solution contient 30 mg d'emicizumab*. Chaque flacon de 1 mL contient 30 mg d'emicizumab à une concentration de 30 mg/mL. Hemlibra 150 mg/mL solution injectable. Chaque mL de solution contient 150 mg d'emicizumab*. Chaque flacon de 0,4 mL contient 60 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL. Chaque flacon de 0,7 mL contient 105 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL. Chaque flacon de 1 mL contient 150 mg d'emicizumab à une concentration de 150 mg/mL. * Emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée, produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (*chinese hamster ovary*, CHO). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution injectable. Solution incolore à légèrement jaune. **INFORMATIONS CLINIQUES. Indications thérapeutiques.** Hemlibra est indiquée en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII et chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII. Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase. **Posologie.** Le traitement (incluant la prophylaxie) par des agents by-passants (ex : aPCC et rFVIIa) doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par Hemlibra (voir rubrique 4.4). La prophylaxie par facteur VIII (FVIII) peut être poursuivie durant les 7 premiers jours de traitement par Hemlibra. La posologie recommandée est de 3 mg/kg une fois par semaine au cours des quatre premières semaines (dose de charge), suivie d'une dose d'entretien soit de 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, toutes les doses étant administrées par injection sous-cutanée. La dose de charge est la même, quel que soit le schéma posologique choisi pour la dose d'entretien. Le schéma posologique pour la dose d'entretien doit être choisi en fonction de la préférence du médecin et du patient/aidant afin de favoriser l'observance. La dose (en mg) et le volume (en mL) doivent être calculés comme suit : Dose de charge (3 mg/kg) une fois par semaine pendant les 4 premières semaines : Poids corporel du patient (kg) x dose (3 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer. Suivie d'une dose d'entretien soit de 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, à partir de la semaine 5 : Poids corporel du patient (kg) x dose (1,5 ou 3 ou 6 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer. Le volume total d'Hemlibra à injecter par voie sous-cutanée est calculé comme suit : Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer ÷ concentration du flacon (mg/mL) = volume total d'Hemlibra (mL) à injecter. Des flacons de concentrations différentes d'Hemlibra (30 mg/mL et 150 mg/mL) ne doivent pas être combinés dans la même seringue lors de la préparation du volume total à administrer. Ne pas administrer un volume supérieur à 2 mL par injection. **Durée du traitement :** Hemlibra est destiné à un traitement prophylactique à long terme. **Ajustements posologiques au cours du traitement.** Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour Hemlibra. **Oubli ou retard de doses.** Si un patient oublie une injection sous-cutanée programmée d'Hemlibra, il doit être indiqué au patient de s'injecter la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Le patient devra s'injecter la dose suivante le jour initialement programmé. Le patient ne doit pas s'injecter deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée. **Populations particulières. Population pédiatrique** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les enfants (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients de moins de 1 an. **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients de plus de 77 ans. **Insuffisance rénale et hépatique.** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère (voir rubrique 5.2). Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Hemlibra chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée. Emicizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère. **Prise en charge dans le cadre périopératoire.** La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été formellement évaluées lors de chirurgies. Des patients ont subi une intervention chirurgicale sans interrompre la prophylaxie par emicizumab dans les études cliniques. Si des agents by-passants (ex : aPCC et rFVIIa) sont nécessaires pendant la période périopératoire, veuillez vous référer aux recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants à la rubrique 4.4. Si du FVIII est nécessaire pendant la période périopératoire, veuillez vous référer à la rubrique 4.5. Pour le suivi biologique de l'activité hémostatique des patients, veuillez vous référer à la rubrique 4.4 pour les tests de laboratoire non modifiés par emicizumab. **Induction de la tolérance immunitaire (ITI)** La sécurité et l'efficacité d'emicizumab chez les patients recevant une induction de tolérance immunitaire en cours n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Hemlibra doit être uniquement administré par voie sous-cutanée et doit être administré en utilisant une technique aseptique appropriée (voir rubrique 6.6). L'administration doit être limitée aux sites d'injection recommandés : abdomen, parties supérieures externes des bras et cuisses (voir rubrique 5.2). L'administration d'Hemlibra par injection sous-cutanée dans la partie supérieure externe du bras doit être réalisée par un aidant ou un professionnel de santé. Varier le site d'injection peut contribuer à prévenir ou réduire les réactions au site d'injection (voir rubrique 4.8). L'injection sous-cutanée d'Hemlibra ne doit pas être réalisée dans les zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible ou indurée, ni dans les régions qui présentent des nævi ou des cicatrices. Pendant la durée du traitement par Hemlibra, les autres médicaments administrés par voie sous-cutanée doivent de préférence être injectés à des sites anatomiques différents. **Administration par le patient et/ou un aidant.** Hemlibra est destiné à être utilisé sous le contrôle d'un professionnel de santé. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, un patient pourra s'auto-injecter Hemlibra, ou l'aidant pourra administrer Hemlibra au patient, si le médecin considère que cela est approprié. Le médecin et l'aidant doivent déterminer si l'auto-administration d'Hemlibra par un enfant est appropriée. Cependant, l'auto-injection n'est pas recommandée pour les enfants âgés de moins de 7 ans. Pour des instructions complètes sur l'administration d'Hemlibra, veuillez vous reporter à la rubrique 6.6 et à la notice du médicament. **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 graves rapportés au cours des études cliniques sur Hemlibra ont été la survenue d'épisodes de microangiopathie thrombotique (MAT) et d'événements thrombotiques, notamment thrombose du sinus caverneux et thrombose des veines superficielles concomitante à une nécrose cutanée (voir ci-dessous et rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez au moins 10 % des patients ayant reçu au moins une dose d'Hemlibra, ont été les suivants : réactions au site d'injection (20 %), arthralgies (15 %) et

Tableau 3. Détails des cycles de traitement par aPCC* dans l'ensemble des études cliniques de phase III.

Durée du traitement par aPCC	Dose cumulée moyenne d'aPCC sur 24 heures (U/kg/24 heures)		
	<50	50-100	>100
<24 heures	9	47	13
24-48 heures	0	3	1 ^b
>48 heures	1	1	7 ^{a,b}

* Un cycle de traitement par aPCC est défini comme l'ensemble des doses d'aPCC reçues par un patient, quelle qu'en soit la raison, se terminant dès que l'interruption de traitement dépasse 36 heures. Sont inclus tous les cycles de traitement par aPCC, à l'exception de ceux reçus dans les 7 premiers jours de traitement par Hemlibra et de ceux administrés dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement par Hemlibra.

^a Microangiopathie thrombotique
^b Événement thrombotique.

céphalées (14 %). Au total trois patients (0,8 %) ayant reçu une prophylaxie par Hemlibra au cours des études cliniques ont arrêté le traitement à la suite des effets indésirables suivants : MAT, nécrose cutanée concomitante avec une thrombophlébite superficielle, et céphalées. **Tableau des effets indésirables.** Les effets indésirables suivants sont issus de données regroupées de quatre études cliniques de phase III (trois études menées chez l'adulte et l'adolescent [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 - HAVEN 3, et BO39182 - HAVEN 4] et une étude pédiatrique [BH29992 - HAVEN 2]), au cours desquelles un total de 373 patients de sexe masculin atteints d'hémophilie A ont reçu au moins une dose d'Hemlibra en prophylaxie. Deux cent soixante-six patients (71 %) étaient des adultes, 47 (13 %) étaient des adolescents (≥ 12 à < 18 ans), 55 (15 %) étaient des enfants (âgés de ≥ 2 à < 12 ans) et cinq (1 %) étaient des nourrissons et jeunes enfants (âgés de 1 mois à < 2 ans). La durée médiane d'exposition pendant les études a été de 33 semaines (entre 0,1 et 94,3 semaines). Les effets indésirables survenus au cours des études cliniques de phase III chez les patients ayant reçu Hemlibra sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA (Tableau 2). Les catégories de fréquences correspondantes pour chaque effet secondaire sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Description d'effets indésirables sélectionnés. Microangiopathie thrombotique.** Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportées chez moins de 1 % des patients (3/373) et chez 9,7 % des patients (3/31) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 3 cas de MAT sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique (voir rubrique 4.4). Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë, sans déficit sévère de l'activité de l'ADAMTS13. Un patient a repris le traitement par Hemlibra suite à la disparition de la MAT, sans récurrence de celle-ci. **Événements thrombotiques.** Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des événements thrombotiques graves ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (2/373) et chez 6,5 % des patients (2/31) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 2 cas d'événements thrombotiques graves sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique. Un patient a repris le traitement par Hemlibra suite à la disparition des événements thrombotiques, sans récurrence de ceux-ci (voir rubrique 4.4). **Caractérisation de l'interaction entre l'emicizumab et le traitement par aPCC au cours des essais cliniques pivots.** Parmi les 82 cycles de traitement par aPCC* chez les patients traités par Hemlibra en prophylaxie, huit (10%) ont consisté en l'administration d'une dose cumulée moyenne d'aPCC > 100 U/kg/24 heures pendant 24 heures ou plus. Deux de ces 8 cycles de traitement ont été associés à des événements thrombotiques et 3 de ces 8 cycles ont été associés à une microangiopathie thrombotique (Tableau 3). Aucune MAT ni événement thrombotique n'a été observé dans les autres cas de traitement par aPCC. Parmi tous les cycles de traitement par aPCC, 68 % consistaient en une seule perfusion inférieure à 100 U/kg. **Réactions au site d'injection.** Des réactions au site d'injection ont été rapportées très fréquemment (20 %) au cours des études cliniques. Toutes les réactions au site d'injection observées au cours des études cliniques sur Hemlibra ont été considérées comme non graves et d'intensité légère à modérée et 95 % ont été résolues sans traitement. Les symptômes associés aux réactions au site d'injection rapportés le plus fréquemment ont été les suivants : érythème (11 %), douleur (4 %), prurit (3 %). **Population pédiatrique.** La population pédiatrique étudiée comprend un total de 107 patients, parmi lesquels 5 (5 %) nourrissons et jeunes enfants (1 mois à < 2 ans), 55 (51 %) enfants (≥ 2 ans à < 12 ans) et 47 (44 %) adolescents (≥ 12 ans à < 18 ans). Le profil de sécurité d'Hemlibra a été globalement similaire chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Pour la Belgique.** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---	--

Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Pour le Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. Bâtiment de Biologie Moléculaire et d'Biopathologie (BBB). CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois. Rue du Morvan, F-54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX E-mail : crpv@chru-nancy.fr Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 8700 Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Tél. : (+352) 247-85592. Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1.79639 Grenzach-Wyhlen, Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml). EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 ml). EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 ml). EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml). **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** Date de première autorisation : 23 février 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 07 décembre 2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Des informations complémentaires sur ce médicament sont disponible sur demande. RE. Christine Lenaerts-R-BE-00000060 - créé le 09 décembre 2020.

Le premier et unique traitement sous-cutané pour l'hémophilie A avec un schéma posologique flexible⁵



E. R.: Pharm. E. De Bruyne - M-BE-00000525 - 23/02/2021

HEMLIBRA[®] est remboursé depuis le 1^{er} mars 2020 pour le traitement de l'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII et de la forme sévère sans inhibiteur anti-facteur VIII*⁶



Réduction significative des saignements par rapport au FVIII et aux agents by-passants¹⁻³



Prophylaxie sous-cutanée avec administration une fois par semaine, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines¹



Profil de sécurité favorable et n'induit pas le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII¹⁻⁵

*Sévère défini comme un taux de FVIII < 1%
FVIII = Factor VIII

1. HEMLIBRA Summary of Product Characteristics. 7 december 2020. 2. Oldenburg J, et al. N Engl J Med. 2017;377:809-818. 3. Mahlangu J, et al. N Engl J Med. 2018;379:811-822. 4. Shima M, et al Blood Adv. 2017;1:1891-1899. 5. Callaghan M, et al. Blood. 2020 Dec 10:blood.2020009217. 6. RIZIV-INAMI National Institute for Health and Disability Insurance [Internet, March 2019]

INNOVATIONS 2020 EN HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

Stéatose métabolique, carcinome hépatocellulaire, prurit cholestatique, encéphalopathie et maladies inflammatoires intestinales : quelles nouveautés en 2020 ?

Voici quelques nouveautés importantes dans le domaine de l'hépatogastroentérologie au cours de l'année 2020... Un consensus d'experts a décidé d'une dénomination plus claire pour la maladie stéatosique « non-alcoolique », désormais appelée « métabolique » et définie par des critères positifs. En cas de stéatohépatite fibrosante, le lanifibranor, un agoniste triple des trois isoformes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR α,δ,γ) a montré une nette supériorité par rapport au placebo pour la guérison de la maladie, la régression de la fibrose et l'amélioration du profil métabolique. Pour les patients souffrant d'un carcinome hépatocellulaire à un stade avancé, l'approche combinée par atezolizumab (anti-PD-L1) et bevacizumab (anti-VEGF) améliore grandement le pronostic, et est incontestablement la référence en première ligne. En cas de prurit cholestatique, les fibrates sont bénéfiques sur les symptômes. La rifaximine, un antibiotique à large spectre, faiblement absorbé, efficace pour la prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique est désormais remboursée en association avec le lactulose. Pour les maladies inflammatoires intestinales, l'ustekinumab (anti-IL12-IL23) est maintenant remboursé dans la rectocolite et l'infliximab (anti-TNF) ainsi que le vedolizumab (anti-intégrine) peuvent être administrés par voie sous-cutanée. Enfin, les patients présentant une maladie inflammatoire intestinale n'ont pas de risque accru d'infection à coronavirus ni de développement de COVID-19 sévère. Malgré leur traitement immunosuppresseur, ces patients peuvent (et doivent même...) bénéficier du vaccin actuellement disponible.

Nicolas Lanthier, Ivan Borbath, Géraldine Dahlqvist, Bénédicte Delire, Olivier Dewit

MOTS-CLÉS ► MAFLD, NASH, lanifibranor, carcinome hépatocellulaire, atezolizumab, bevacizumab, prurit, rifaximine, encéphalopathie, infliximab, ustekinumab, vedolizumab, COVID-19

2020 innovations in metabolic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, cholestatic pruritus, encephalopathy, and inflammatory bowel diseases

We herein present several relevant developments in the hepatogastroenterology field during the year 2020. An expert consensus has resulted in a clearer nomenclature for "non-alcoholic" fatty liver disease, which is now referred to as "metabolic" liver disease and clearly defined using positive criteria. In fibrosing steatohepatitis, lanifibranor, which is a triple agonist of the three isoforms of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR α, δ, γ), has demonstrated clear superiority over placebo in terms of disease resolution, fibrosis regression, and metabolic profile improvement. For patients with advanced hepatocellular carcinoma, the combined approach of atezolizumab (anti-programmed death-ligand 1 [anti-PD-L1]) and bevacizumab (anti-vascular endothelial growth factor [anti-VEGF]) is a huge improvement and sets a new standard treatment in first-line. In cholestatic pruritus cases, fibrates are deemed to exert beneficial effects on the symptoms. Rifaximin, a broad-spectrum and, poorly absorbed antibiotic, has been demonstrated to be effective for preventing hepatic encephalopathy. This agent is now reimbursed when given in combination with lactulose. For inflammatory bowel diseases, ustekinumab (anti-interleukin [IL]12-IL23) is also now reimbursed in ulcerative colitis cases, and infliximab (anti-tumor necrosis factor [TNF]) as well as vedolizumab (anti-integrin) can be administered subcutaneously. Lastly, inflammatory bowel disease patients were proven not to exhibit any increased risk of coronavirus infection or developing severe COVID-19. In spite of their immunosuppressive therapy, these patients can (and should) benefit from the currently available vaccines.

KEY WORDS

MAFLD, NASH, lanifibranor, hepatocellular carcinoma, atezolizumab, bevacizumab, pruritus, rifaximin, encephalopathy, infliximab, ustekinumab, vedolizumab, COVID-19

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hépatogastroentérologie, Département de Médecine interne, UCLouvain, B-1200 Bruxelles, Belgique

SOMMAIRE

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique : enfin une nomenclature plus claire avec des critères diagnostiques positifs

Nicolas Lanthier

Le lanifibranor, un activateur des trois isoformes de PPAR, entraîne une régression de l'inflammation et de la fibrose hépatique dans la NASH ainsi que des effets métaboliques bénéfiques

Nicolas Lanthier

Avancées dans le carcinome hépatocellulaire – Anno 2020

Ivan Borbath

Les fibrates : un nouveau traitement dans l'arsenal thérapeutique contre le prurit cholestatique

Géraldine Dahlqvist

Remboursement de la rifaximine pour la prophylaxie secondaire de l'encéphalopathie hépatique

Bénédicte Delire

Nouveautés thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales

Olivier Dewit

COVID-19 et maladies inflammatoires chroniques intestinales

Olivier Dewit

CORRESPONDANCE

Pr. Nicolas Lanthier, MD, PhD
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hépatogastroentérologie
UCLouvain.

Avenue Hippocrate, 10
1200 Bruxelles
Belgique.

02/764.28.22

nicolas.lanthier@uclouvain.be

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique : enfin une nomenclature plus claire avec des critères diagnostiques positifs

Nicolas Lanthier

Ne dites plus « NAFLD » mais plutôt « MAFLD » ! En effet, le terme « métabolique » prend désormais la place de « non-alcoolique ». La plus fréquente des maladies hépatiques possède donc enfin une appellation claire... (1).

De nombreux experts mondiaux se sont mis d'accord en 2020 pour rebaptiser cette entité (2). L'ancienne appellation « NAFLD » avait vu le jour dans les années 1980 avec les premières séries de cas de cirrhose décrits chez des patients obèses ou diabétiques (3). Elle était alors appelée « maladie stéatosique non-alcoolique » pour insister sur le fait que les personnes qui la développaient ne présentaient pas de consommation excessive de boissons alcoolisées. Son diagnostic était donc un diagnostic d'exclusion. Il fallait exclure non-seulement l'alcool comme cause de stéatose mais aussi d'autres causes plus rares comme certains médicaments, des hépatites virales chroniques ou des maladies génétiques plus rares. Désormais, la MAFLD est un diagnostic positif faisant référence au contexte métabolique dans lequel cette stéatose se développe (2).

Des indices ou mesures non invasives sont désormais possibles pour affirmer la présence d'une stéatose qui sera dite « métabolique » si elle survient chez un patient en surpoids, obèse ou présentant un syndrome métabolique (Tableau) (1).

Cette nouvelle nomenclature permet également de classer, sans erreur d'appellation, certains patients qui pourraient avoir une maladie stéatosique d'origine double. En particulier, cette maladie peut désormais coexister avec une maladie alcoolique du foie (ALD). La coexistence de ces deux maladies (MAFLD + ALD) peut d'ailleurs être particulièrement délétère (4).

Un consensus formel entre toutes les sociétés scientifiques n'a toutefois pas encore été obtenu. Il s'agit pourtant d'une appellation plus claire qui mérite d'être employée désormais. La seule lacune actuelle pourrait être la disparition du terme « NASH » utilisé pour décrire un sous-type agressif et inflammatoire de la maladie (5). Il reste en effet important de pouvoir identifier cette forme de maladie plus sévère avec une appellation distincte. Le terme « MASH » (pour stéatohépatite métabolique) pourrait dès lors voir le jour... (1).

Tableau. Les critères diagnostiques pour la maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MAFLD)

1. Evidence de **stéatose hépatique**:
 - par une technique d'imagerie (échographie, Fibroscan,...),
 - et/ou par le calcul de scores basés sur des paramètres de laboratoire et anthropométriques (comme le Fatty Liver Index),
 - et/ou à l'analyse histologique du foie.

+

2. Présence d'un **contexte métabolique**:
 - surpoids/obésité,
 - et/ou syndrome métabolique,
 - et/ou diabète de type 2.

RÉFÉRENCES

1. Lanthier N, Vanuytsel T. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a new clearer nomenclature with positive diagnostic criteria. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2020;83(4).
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1).
3. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gooma A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254-61.
4. Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Mathurin P, Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Reports.* 2020;2(3).
5. Lanthier N, Francque S. Nash: A welfare disease with emerging questions and adequate answer attempts. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2020;83(2).

Le lanifibranor, un activateur des trois isoformes de PPAR, entraîne une régression de l'inflammation et de la fibrose hépatique dans la NASH ainsi que des effets métaboliques bénéfiques

Nicolas Lanthier

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MAFLD) concerne 20 à 30% de la population et est donc devenue la maladie hépatique chronique la plus courante dans le monde. Sa forme inflammatoire, la stéatohépatite non-alcoolique/métabolique (NASH), affecte environ 10% de ces patients (donc 3% de la population générale) et peut évoluer vers une fibrose hépatique, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pharmacologique approuvé dans son indication (1). Des résultats intermédiaires positifs avaient été publiés concernant un acide biliaire semi-synthétique dans cette maladie (l'acide obéticholique), mais ce traitement était associé toutefois à des effets secondaires (prurit et hypercholestérolémie notamment) (2).

Des résultats solides prometteurs viennent désormais d'être présentés chez des patients présentant une NASH compliquée de fibrose (3).

Le lanifibranor est un agoniste des trois isoformes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR), à savoir alpha (α), delta (δ) et gamma (γ). Les résultats de ce traitement étaient très attendus en raison des résultats positifs connus PPAR α / δ et des résultats de la pioglitazone (agoniste PPAR γ) dans la maladie (1). Les 3 isoformes de PPAR ont des distributions et des fonctions tissulaires différentes. PPAR α inhibe principalement la β -oxydation dans le foie. Les fibrates en sont un agoniste disponible. PPAR δ favorise aussi l'oxydation des acides gras hépatiques et limite l'inflammation. PPAR γ ,

prédominant dans le tissu adipeux, régule l'adiponectine, contrôle le métabolisme du glucose, la lipogenèse et la différenciation des adipocytes (4).

L'étude, à laquelle les Cliniques universitaires Saint-Luc ont participé, a consisté en un traitement de 6 mois. Par rapport au placebo, le traitement par lanifibranor a induit une diminution significative des transaminases, ainsi qu'une guérison de la NASH et une diminution significative du score de fibrose à l'histologie. De plus, le traitement par lanifibranor est associé à une amélioration du profil glycémique et lipidique (3). Comme les agonistes PPAR γ , il est cependant associé à une légère prise de poids, inhérente à son mécanisme d'action, favorisant le stockage « sain » de graisse au niveau du tissu adipeux sous-cutané.

Au niveau mécanistique, d'importantes données provenant de modèles animaux ont été publiées également en 2020 concernant ce traitement et montrant un effet synergique bénéfique, comparé à chacun de ses composés (4).

Ces résultats très prometteurs permettent désormais de progresser vers une étude de phase 3. Ils soulignent le fait qu'un traitement multi-cibles en connaissant bien les effets de chaque composé est probablement nécessaire pour traiter la NASH (1), en raison des multiples mécanismes physiopathologiques en cause (5). D'autres études sont également en cours aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour cette maladie.

RÉFÉRENCES

1. Lanthier N. Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. *Nutr Clin Métabolisme*. 2020;34:216-22.
2. Lanthier N, Horsmans Y. L'acide obéticholique comme traitement pharmacologique pour les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique fibrosante: des résultats intermédiaires prometteurs. *Louvain Med*. 2020;139(2):107.
3. Francque SM, Bedossa P, Ratzliff V, et al. The pan-PPAR agonist lanifibranor induces both resolution of NASH and regression of fibrosis after 24 weeks of treatment in non-cirrhotic NASH: results of the NATIVE phase 2b TRIAL. *Hepatology*. 2020;72(S1):9A-11A.
4. Lefere S, Puengel T, Hundertmark J, et al. Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages. *J Hepatol*. 2020;73(4):757-70.
5. Lanthier N. Physiopathologie de la NASH: de nouveaux facteurs de risque identifiés ? *Louvain Med*. 2020;139(7):405-10.

Comment parler de 2020 sans évoquer Donald Trump et la COVID-19 ? La tâche n'est pas aisée. Cependant, dans le domaine du carcinome hépatocellulaire (CHC), elle est facilitée par la publication en mai 2020 dans le *New England Journal of Medicine* de l'étude IMbrave 150 (1).

Le CHC est un cancer fréquent à l'échelle globale, encore rare en Belgique, mais dont l'incidence est en augmentation, passant de 605 cas en 2009 à 1063 en 2018 (2,3). Les traitements systémiques pour les CHC avancés améliorent la survie naturelle de 30%, grâce au sorafenib et au lenvatinib, au prix d'effets secondaires parfois sévères, et avec une médiane de survie de 13 mois (4).

L'étude IMbrave 150 a permis de démontrer de manière très convaincante l'efficacité de l'association d'un inhibiteur des points de contrôles immunitaires, l'atezolizumab, anticorps dirigé contre PD-L1 (pour « programmed death-ligand 1 »), exprimé sur la membrane des cellules tumorales, et du bevacizumab, anticorps anti-VEGF (pour « vascular endothelial growth factor ») à action donc anti-

angiogénique bien démontrée, par rapport au sorafenib. La population étudiée, des patients atteints de cirrhose compensée (Child-Pugh A), était randomisée avec un ratio 2/1 pour l'association ou le sorafenib. L'association atezolizumab-bevacizumab améliore la survie sans progression (6.8 vs 4.3 mois, HR 0.59, $p < 0.001$), la survie globale à 12 mois (67 vs 54%, HR 0.58, $p < 0.001$), la survie globale (19.3 vs 13.4 mois, $p = 0.0009$) et, de manière très importante, la qualité de vie pendant le traitement. Les effets secondaires étaient modérés et tolérés. Attention toutefois au risque d'hémorragie digestive, observé dans de rares cas, mais aux conséquences lourdes.

Cette combinaison thérapeutique, remboursée en Belgique depuis le 1^{er} décembre 2020, est désormais le nouveau standard thérapeutique pour les patients présentant un CHC avancé, une fonction hépatique préservée et un très faible risque de saignement varicélique (une endoscopie préalable est indispensable !).

RÉFÉRENCES

1. Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-905.
2. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, *et al.* International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer.* 2020;147(2):317-30.
3. Belgian Cancer Registry. Cancer Fact sheet - Liver Cancer ICD10:C22. https://kankerregister.org/media/docs/CancerFactSheets/2018/Cancer_Fact_Sheet_Livercancer_2018.pdf [Internet]
4. Finn RS, Zhu AX. Evolution of Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2020.

Les fibrates : un nouveau traitement dans l'arsenal thérapeutique contre le prurit cholestatique

Le prurit reste un symptôme fréquent des maladies hépatiques chroniques et principalement des pathologies cholestatiques telles que la cholangite biliaire primitive (CBP) ou la cholangite sclérosante primitive (CSP), dont la pathophysiologie reste encore incomplètement élucidée. Dans la CBP on considère que près de 80% des patients présenteront ce symptôme au cours de leur pathologie. Le prurit sera plus ou moins invalidant et sera parfois réfractaire à toutes les thérapeutiques connues (cholestyramine, rifampicine, naltrexone et setraline), nécessitant de requérir à la transplantation hépatique pour des cas sélectionnés (1,2). Récemment, les fibrates, et notamment le bezafibrate, en tant

qu'agonistes PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) ont montré une efficacité dans le contrôle de la CBP comme traitement de seconde ligne chez des patients qui maintenaient une bilirubine totale anormale ou présentaient des phosphatases alcalines > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale malgré un traitement par acide ursodéoxycholique à 13-15 mg/kg bien conduit (3). Ces molécules ont non seulement montré une efficacité dans le contrôle biologique de la maladie mais également dans la symptomatologie, permettant une réduction du prurit chez près de 40% des patients et de la fatigue chez 58% des patients (3).

Forte de ces résultats encourageants, une étude hollandaise randomisée et contrôlée, nommée FITCH (pour Fibrate for Cholestatic Itch) a été publiée en 2020, démontrant une efficacité du bezafibrate par rapport au placebo dans le contrôle du prurit chez des 74 patients souffrants de CBP ou de CSP traités pour une période de 21 jours. Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté durant le traitement (4,5). En termes de physiopathologie, l'effet anti-prurigineux du bezafibrate n'est pas compris. Il faut néanmoins rester vigilants quant aux effets secondaires connus des fibrates sur le plus long terme, ce

que n'explore pas l'étude FITCH. Il faut citer notamment les altérations potentielles de la filtration glomérulaire, les rhabdomyolyses et les élévations possibles des transaminases qui nécessitent un suivi biologique rapproché.

Ces études récentes ouvrent des perspectives dans l'arsenal thérapeutique du prurit cholestatique mais révèlent également les interrogations qui persistent quant à la pathophysiologie de ce phénomène.

RÉFÉRENCES

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237-67.
2. De Vloo C, Nevens F. Cholestatic pruritus : an update. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82:75-82.
3. Montano-Loza AJ, Corpechot C. Definition and Management of Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response to Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.
4. de Vries E, Bolier R, Goet J, *et al.* Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2020.
5. Katharine Dyson J, Jeffreys Jones DE. Bezafibrate for the Treatment of Cholestatic Pruritus: Time for a Change in Management? *Gastroenterology.* 2020.

Remboursement de la rifaximine pour la prophylaxie secondaire de l'encéphalopathie hépatique

Bénédicte Delire

L'encéphalopathie hépatique (EH) se définit comme l'ensemble des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques causés par une atteinte du foie (aiguë ou chronique) et/ou par un shunt portosystémique. Dans le contexte de la cirrhose, son apparition marque généralement un tournant décisif dans l'évolution de la maladie, celle-ci passant d'un état compensé à un état décompensé associé à un moindre pronostic. En effet, le taux de survie cumulée à 1 an et à 3 ans après le premier épisode d'EH est de 42 et 23% respectivement. Le risque de récurrence est également majeur après le premier épisode avec un retentissement très important sur la qualité de vie du patient et de son entourage. D'un point de vue physiopathologique, l'accumulation cérébrale d'ammoniac (produit par la dégradation des protéines par les bactéries digestives) due à un défaut de détoxification hépatique, et l'inflammation systémique jouent un rôle prépondérant (1).

L'EH est l'objet de différentes classifications dont la plus connue est la classification de West Haven. Celle-ci permet de distinguer l'EH clinique de l'EH non clinique. L'EH clinique est diagnostiquée au chevet du patient (grade 2, 3 ou 4 selon la classification de West Haven)

et son signe clinique le plus connu est l'astérisis, qui correspond à une perte brève du tonus des extenseurs des mains. L'EH non clinique (EH minime ou grade 1 selon West Haven) est quant à elle caractérisée par un examen neurologique normal et nécessite donc le recours à des tests neurophysiologiques ou neurophysiologiques pour être diagnostiquée. La survenue d'une EH non clinique est un facteur de risque majeur pour le développement d'une forme clinique à court et moyen terme (2).

La prise en charge d'un épisode aigu d'EH clinique repose sur la recherche et l'éviction d'un facteur précipitant (sepsis, trouble ionique, hémorragie digestive, constipation ou instauration d'un nouveau médicament en particulier un sédatif) et l'usage du lactulose (par voie orale ou en lavement). Le lactulose est un disaccharide non absorbable dont la métabolisation par les bactéries du tube digestif permet l'acidification du milieu colique et donc à la fois la diminution de la production d'ammoniac et à la fois une augmentation de son élimination (1).

La prophylaxie secondaire de l'encéphalopathie hépatique repose également sur la prise chronique de lactulose. En cas de récurrence malgré la prise de lactulose, le recours à la rifaximine a fait ses preuves. La rifaximine est un

antibiotique à large spectre, faiblement absorbé et donc associé à peu d'effets secondaires notamment en termes de résistance bactérienne. Son action est en première hypothèse locale par la modulation du microbiote. En 2010, une étude réalisée chez 299 patients cirrhotiques ayant présenté deux épisodes d'EH dans les 6 derniers mois a montré que l'usage de la rifaximine à la dose de 550 mg deux fois par jour en association avec le lactulose permet de réduire le risque de récurrence de 58% par rapport au placebo et de 50% le risque d'hospitalisation pour EH (3). De plus, la rifaximine améliore significativement la qualité de vie relative à la santé chez le patient cirrhotique souffrant d'épisodes récurrents d'EH par rapport au placebo et diminue chez ces patients le nombre et la durée des hospitalisations, le nombre et la durée des séjours en unités intensives et le nombre de réadmissions en salle d'urgences (4,5). Les données de la littérature montrent un profil de sécurité favorable du traitement par rifaximine sur le long terme sans effet négatif sur la survie ou la maladie hépatique sous-jacente (6). En 2014, les sociétés européenne et américaine pour l'étude des maladies du foie ont recommandé l'usage de la rifaximine

en association avec le lactulose pour la prévention des épisodes récurrents d'EH après le second épisode (7). Depuis peu, la rifaximine (Targaxan®) fait l'objet d'un remboursement en Belgique pour la prévention de la récurrence de l'EH clinique chez des patients ayant déjà présenté deux épisodes manifestes correspondant à un stade ≥ 2 selon la classification de West Haven. La présence d'un shunt porto-systémique, chirurgical ou par voie transjugulaire, est un critère d'exclusion, faute de données actuellement disponibles dans la littérature quant à l'efficacité de la rifaximine dans la prévention de l'EH dans ce cas particulier. Concernant le traitement d'un épisode aigu d'EH ou la prophylaxie primaire, les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour recommander l'usage de la rifaximine qui par ailleurs n'est pas remboursé dans ces indications en Belgique.

En conclusion, nous disposons d'un traitement efficace pour la prévention secondaire de l'EH en association avec le lactulose, permettant ainsi de réduire le nombre d'hospitalisations pour EH et d'améliorer la qualité de vie des patients qui en souffrent.

RÉFÉRENCES

1. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, *et al.* Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J. Hepatol.* 2020;73(6):1526-47.
2. Wijdicks EFM. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* [Internet] 2016;375(17):1660-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27783916>
3. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, *et al.* Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1071-81.
4. Hudson M, Radwan A, Di Maggio P, *et al.* The impact of rifaximin- α on the hospital resource use associated with the management of patients with hepatic encephalopathy: A retrospective observational study (IMPRESS). *Frontline Gastroenterol.* 2017;8(4):243-51.
5. Oey RC, Buck LEM, Erler NS, van Buuren HR, de Man RA. The efficacy and safety of rifaximin- α : a 2-year observational study of overt hepatic encephalopathy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12.
6. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, *et al.* Rifaximin Is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt Hepatic Encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8).
7. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, *et al.* Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642-59.

Nouveautés thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales

Olivier Dewit

Après l'arrivée du tofacitinib en 2019 (1), notre arsenal thérapeutique dans la rectocolite (RC) s'est encore accru en septembre 2020. En effet, l'ustekinumab (UST-Stelara®) est remboursé en Belgique depuis cette date dans la RC. Il rejoint ainsi l'indication déjà existante (depuis 2017) dans la maladie de Crohn (MC). Cependant, contrairement à la MC où il peut être utilisé comme premier biologique,

dans la RC il s'agit d'un traitement de deuxième ligne nécessitant que le patient ait été traité par un autre biologique auparavant. Le schéma est par contre identique à celui de la MC : une dose intraveineuse selon le poids suivie d'injections sous-cutanées de 90 mg toutes les 8 à 12 semaines (2).

L'UST est un anti-IL12/IL23 qui inhibe la différenciation des lymphocytes T naïfs en Th1 et Th17, leur multiplication clonale et la production de cytokines pro-inflammatoires. Bien que récent dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), l'UST est utilisé depuis plus de 10 ans en pratique quotidienne dans d'autres indications (psoriasis, arthrite psoriasique,...) et son profil de sécurité demeure excellent puisqu'au aucun effet secondaire sévère n'est observé.

En 2020 également, l'agence européenne du médicament (EMA) a donné son approbation à deux formes sous-cutanées (sc) de biologiques dont l'administration intra-veineuse (iv) est bien connue: l'infliximab-CTP13 (Remsima®) et le vedolizumab (Entyvio®). L'infliximab iv est utilisé déjà depuis plus de 20 ans (Remicade®) et

le vedolizumab iv depuis 2015. Ces deux traitements, respectivement anti-TNF et anti-intégrine, sont actuellement utilisés selon un schéma comparable : un traitement d'induction par injection iv aux semaines 0, 2 et 6 suivi d'un traitement de maintenance toutes les 8 semaines. Les formes sc seront quant à elles utilisées en phase de maintien et les études menées confirmeront qu'elles se révèlent aussi efficaces que les formes iv, sans effets secondaires surajoutés (3,4). Par contre, les formes sc sont injectées toutes les 2 semaines, via une seringue ou un stylo (pen). L'utilisation exacte de ces formes sc reste à définir dans la pratique quotidienne : utilisation sans restriction chez tous les patients versus sous-groupes de patients et/ou de sévérité de maladie ?

RÉFÉRENCES

1. Dahlqvist G, Delire B, Dewit O, *et al.* Innovations 2019 en hépato-gastroentérologie et chirurgie de transplantation hépatique. *Louvain Med.* 2020;139(2):106-13.
2. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13).
3. Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, *et al.* OP24 A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2020;14(Supplement_1).
4. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, *et al.* Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3).

COVID-19 et maladies inflammatoires chroniques intestinales

Olivier Dewit

Les patients MICI, tout comme les autres patients atteints d'une maladie chronique nécessitant des traitements immunomodulateurs et/ou biologiques, ont fait l'objet d'une attention particulière depuis le début de cette pandémie à SARS-CoV-2. Un an après le début de celle-ci, les données scientifiques s'accumulent. Dans l'ensemble, il n'a pas été observé un risque accru d'infection et surtout de formes sévères de COVID-19 chez les malades atteints de MICI quel que soit leur traitement, y compris chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et/ou inhibiteurs de Janus kinases. Les taux d'hospitalisation ou de décès sont voisins de ceux de la population générale (1).

En l'état actuel des connaissances, les traitements des MICI doivent être poursuivis selon le même schéma d'administration et peuvent également être introduits si la maladie le nécessite. Certains de ces traitements, par

leur action anti-inflammatoire « sembleraient » protéger les patients de la forme sévère de la COVID-19 en « diminuant l'orage cytokinique ». L'utilisation des corticoïdes systémiques, toujours en cures courtes, doit être limitée à certaines situations où la prise en charge de la MICI l'impose : poussée sévère de MICI, colite aigue grave.

En ce qui concerne la vaccination contre le SARS-CoV-2, l'IOIBD (organisation internationale pour l'étude des MICI) a récemment publié un consensus sur ce sujet (2). Les patients atteints de MICI doivent être vaccinés contre le SARS-CoV-2 et le meilleur moment pour administrer la vaccination est le plus tôt possible. Tous les vaccins contre le SARS-CoV-2, y compris les vaccins à ARN messenger, les vaccins à vecteur incapable de se répliquer, les vaccins inactivés et les vaccins recombinants, peuvent être administrés en toute sécurité aux patients atteints de MICI. La vaccination ne doit pas être reportée parce

qu'un patient atteint d'une MICI reçoit des traitements immunomodulateurs et/ou biologiques. Il faut informer les patients MICI vaccinés que l'efficacité du vaccin peut être réduite lorsqu'ils reçoivent des corticostéroïdes

systemiques. Ce consensus est un support très utile dans le dialogue avec nos patients sur ce sujet, brûlant s'il en est...

RÉFÉRENCES

1. Haberman R, Axelrad J, Chen A, *et al.* COVID-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases — Case Series from New York. *N Engl J Med.* 2020;383(1).
2. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP, *et al.* SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut.* 2021.



TECENTRIQ[®] ▼
atezolizumab

**TECENTRIQ
REIMBURSED**



**IN 1L UNRESECTABLE
HEPATOCELLULAR CARCINOMA**

THE STRENGTH OF SUPERIOR SURVIVAL*

TECENTRIQ + BEVACIZUMAB:
The first and only cancer immunotherapy
combination to demonstrate sustained
survival benefit vs sorafenib

Indication:

Hepatocellular carcinoma:

TECENTRIQ, in combination with bevacizumab, is indicated for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have not received prior systemic therapy.

* vs sorafenib
TECENTRIQ SmPC 14/01/2021
AVASTIN SmPC 08/01/2021

▼ 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

INNOVATIONS 2020

EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE

Quatre thématiques ont éclairé l'année 2020 : de nouvelles perspectives en chirurgie d'arthroplastie du genou, l'apport de l'impression 3D métal dans le développement d'implants en chirurgie des sarcomes, l'intérêt de la latéralisation du centre de rotation dans la chirurgie prothétique inversée de l'épaule et enfin l'apport de la microchirurgie dans les pertes de substance osseuses.

La réalisation d'une arthroplastie de genou résulte malheureusement encore pour 20% des patients dans un résultat peu satisfaisant. Les progrès en matière de tribologie et de fixation des implants ont permis de s'écarter d'une approche purement mécanique et de développer de nouvelles stratégies de resurfacing respectant l'anatomie native du patient et visant un alignement cinématique, susceptible de recréer le mouvement naturel de l'articulation et son équilibre ligamentaire. Ceci conduit au développement d'implants personnalisés et de techniques de poses ultra précises, assistées par navigation et robot.

En chirurgie oncologique, certaines résections tumorales conduisent à des reconstructions difficiles, en partie liées aux particularités anatomiques et marquées par un taux de complications et de faillites mécaniques important. La technologie d'impression 3D métal permet de concevoir des implants en titane poreux, miroir de la perte de substance, et dont la fixation stable peut-être anticipée dès la conception, facilitant le geste de reconstruction et offrant des perspectives mécaniques durables.

La réalisation d'une arthroplastie d'épaule inversée, indiquée dans l'omarthrose associée à une rupture de coiffe, amène à une médialisation du centre de rotation glénohuméral. Cette médialisation conduit à un conflit avec l'omoplate et à la faillite de l'arthroplastie. Des techniques par augmentation métallique ou par greffe osseuse permettent de latéraliser le centre de rotation et de prévenir ces complications.

Enfin, face à des défauts ostéo-tissulaires vastes avec un retentissement fonctionnel important, l'utilisation de greffons vascularisés autologues de différents types offre une solution chirurgicale en permanente évolution avec l'apport récent de la supermicrochirurgie.

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

MOTS-CLÉS ▶ Arthroplastie du genou sur mesure, robotique, planification scanner, alignement cinématique du genou, Impression 3D, chirurgie sarcome du bassin, prothèse épaule inversée, reconstruction par allogreffe, greffes vascularisées, supermicrochirurgie

2020 innovations in orthopedic surgery and traumatology

Four themes were emphasized in the year 2020, including new perspectives in knee arthroplasty surgery, contribution of 3D metal printing in developing implants for sarcoma surgery, usefulness of lateralization of the rotation center in reverse prosthetic shoulder surgery, and, lastly, contribution of microsurgery in bone defects. Nevertheless, 20% of patients still experience an unsatisfactory outcome following knee arthroplasty. Advances in tribology and implant fixation have rendered it possible to deviate from a purely mechanical approach and develop new resurfacing strategies that respect the patient's native anatomy. These advances are aimed at a kinematic alignment that is capable of recreating the natural joint movement with its ligament balance. This has resulted in developing personalized implants and ultra-precise positioning techniques, which are assisted by navigation and robot.

In oncological surgery, certain tumor resections are associated with difficult reconstructions, especially within the pelvis, as these resections are accompanied by a high rate of complications and mechanical failures. Metal 3D printing technology has rendered it possible to design porous titanium implants, which basically mirror the substance loss. Their stable fixation can already be anticipated at the design stage, thereby facilitating the reconstruction process and offering lasting mechanical perspectives.

The performance of a reverse shoulder arthroplasty, which is indicated in osteoarthritis associated with a cuff tear, results in a medialization of the glenohumeral rotation center. This medialization results in a conflict with the scapula and progressive loosening of joint replacement. Metallic augmentation or bone grafting techniques enable lateralization of the rotation center, thereby preventing these complications.

Finally, when facing vast bone-tissue defects with a significant functional impact, the use of autologous vascularized grafts of different types represents a surgical solution that is still constantly evolving, including the recent contribution of super microsurgery.

KEY WORDS

Custom knee arthroplasty, robotics, CT planning, kinematic knee alignment, 3D printing, pelvic sarcoma surgery, reverse shoulder prosthesis, allograft reconstruction, vascular grafts, supermicrosurgery

SOMMAIRE

Perspectives modernes en chirurgie prothétique du genou
Emmanuel Thienpont, Daniel Morcillo Marfil, Loïc Thoreau

Technologie d'impression 3D métal à des fins de reconstruction prothétique dans la résection des sarcomes
Robin Evrard, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Thomas Schubert

Utilisation de greffons d'os spongieux dans les prothèses totales d'épaules inversées
Nathalie Pireau, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu, Ludovic Kaminski

Quand la micro comble le macro...
Xavier Libouton, Olivier Barbier

AFFILIATIONS

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

*Contributeurs équivalents

CORRESPONDANCE

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

L'arthrose du genou est un problème grandissant au sein de notre société moderne. Cette pathologie handicape fortement la tranche de population la plus active et sédentarise dangereusement nos aînés. Quand l'arthrose est terminale (Figure 1) et le traitement conservateur ne soulage plus le malade, une indication chirurgicale peut exister. Ce traitement consiste en la mise en place d'une prothèse totale ou unicompartmentale de genou. Malheureusement, la prothèse totale de genou est encore associée, dans l'opinion publique, à de mauvais résultats cliniques. En effet, jusqu'à 20 % des patients opérés relatent un genou douloureux et un handicap fonctionnel persistant (1).

L'obtention d'un résultat clinique idéal systématique reste donc un challenge d'actualité pour la communauté orthopédique. La philosophie de l'équipe a toujours été de proposer une solution spécifique au patient : à son âge, à son profil d'activité (travail, sport et loisir), son morphotype et son type d'arthrose. Ce souhait de traitement individuel a amené au développement d'une nouvelle classification du genou en varus selon Thienpont et Parvizi (2). Cette classification permet au chirurgien d'analyser l'origine de la difformité du patient et aide à la traiter.

Au-delà de la maîtrise de l'indication chirurgicale, élément essentiel à un bon résultat, plusieurs questions subsistent concernant le positionnement idéal de l'implant, son design et l'obtention systématique de la position planifiée. Historiquement, l'implantation de la prothèse totale de genou se faisait en référence à l'axe mécanique du membre inférieur et visait à recréer un interligne articulaire parallèle au sol afin de permettre une meilleure

distribution des contraintes dans l'implant et d'augmenter sa survie (3). Les progrès de l'industrie en matière de tribologie et de fixation des implants ont permis de s'écarter progressivement de ce dogme au profit de stratégies de resurfaçage respectant l'anatomie native du patient. En particulier, l'alignement cinématique permet de recréer le mouvement naturel de l'articulation et son équilibre ligamentaire (4).

Cette nouvelle méthodologie centrée sur le patient impose, d'une part le développement d'implant de plus en plus spécifique à l'anatomie individuelle du patient ; de l'autre, une technique chirurgicale ultra précise permettant au chirurgien de placer l'implant en parfaite adéquation avec ses objectifs. Récemment, des implants sur mesure conçus sur base d'un scanner de haute définition ont vu le jour pour satisfaire ces impératifs (5). La technique a déjà montré des résultats très encourageant et est depuis peu disponible en Belgique.

Parallèlement, l'industrie a réalisé d'important progrès en matière d'assistance robotique au chirurgien (Figure 2). Après intégration d'images scanner, ces robots offrent une navigation ultra précise pour la pose de l'implant et rendent un feedback direct sur les tensions ligamentaires au sein de l'articulation (6).

En conclusion, les techniques modernes d'implantation s'écarteront progressivement d'une référence purement mécanique et se recentrent sur la biomécanique articulaire et l'anatomie du patient. Cette attitude impose la création d'implants sur mesure pour rencontrer les exigences de variabilité anatomique. Enfin, l'assistance robotique permet au chirurgien de remplir ses objectifs de positionnement.

Figure 1 : Gonarthrose fémorotibiale interne "bone to bone"



Figure 2. Assistant robotique « Rosa » pour la pose de prothèse de genou.



RÉFÉRENCES :

1. Noble PC, Conditt MA, Cook KF, Mathis KB. The John Insall Award: Patient expectations affect satisfaction with total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2006; 452:35-43. doi:10.1097/01.blo.0000238825.63648.1e
2. Thienpont E and Parvizi J. A new classification for the varus knee. *J.Arthroplasty* 2016;31:2156-60.
3. Whiteside A. Principles of ligament balancing and alignment in total knee arthroplasty. In: *The Knee Reconstruction, Replacement and Revision-Vol 1 and 2*; Javad Parvizi. ; 2013:2349-2444.
4. Rivière C, Iranpour F, Auvinet E, et al. Alignment options for total knee arthroplasty: A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(7):1047-1056. doi:10.1016/j.otsr.2017.07.010
5. Batailler C, Swan J, Sappey Marinier E, Servien E, Lustig S. New Technologies in Knee Arthroplasty: Current Concepts. *J Clin Med*. 2020;10(1):47. doi:10.3390/jcm10010047
6. Bautista M, Manrique J, Hozack WJ. Robotics in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2019;32(7):600-606. doi:10.1055/s-0039-1681053

Technologie d'impression 3D métal à des fins de reconstruction prothétique dans la résection des sarcomes

Robin Evraud, Pierre-Louis Docquier, Xavier Banse, Thomas Schubert

Notre service s'est toujours situé à la pointe de la technologie dans la prise en charge des pathologies oncologiques et plus particulièrement des sarcomes (1). Nous avons par le passé développé la technologie des guides de coupe qui nous permet de réaliser une résection d'un sarcome osseux avec des marges résection précises. Cette technologie a fait l'objet de multiples recherches et publications par le passé. Celle-ci a démontré son efficacité à tel point qu'il s'agit aujourd'hui d'une technique mondialement reconnue pour ôter ces tumeurs et ce particulièrement dans des situations complexes (2).

Notre institution a également une énorme expertise dans l'utilisation des allogreffes osseuses à des fins de reconstruction tissulaire. Ceci fait suite au développement d'une banque de tissus par le professeur Christian Delloye en 1982. Si les travaux de recherche et l'expérience développée au cours des dernières années ont permis des avancées spectaculaires dans ces techniques de reconstruction et de sauvetage des membres, certaines limites critiques nous sont apparues avec l'usage de ces greffons.

En effet, certains sites d'implantation sont propices aux échecs de reconstruction par allogreffes. À cet égard, le bassin est particulièrement complexe à traiter. Les résections de sarcomes du pelvis sont des chirurgies extrêmement complexes tant pour la prise en charge oncologique, pour le geste de résection chirurgicale mais également pour le geste de reconstruction. Nous avons dans le passé utilisé des allogreffes coupées avec des guides de coupe en miroir de la zone de résection. Les

greffes osseuses ont malheureusement assez rapidement montré leurs limites : ces tissus restent dévitalisés et présentent dès lors de nombreuses complications lors de leur implantation et de leur suivi (e.g. fracture, descellement prothétique, infection, etc.) (3).

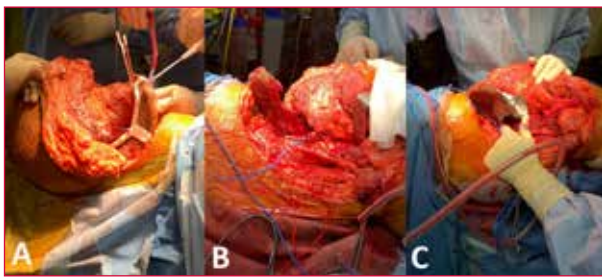
En partenariat avec des ingénieurs, une solution alternative a été développée. L'utilisation de l'impression 3D de métal et plus particulièrement de titane poreux a permis la création de pièces sur mesure pour remplacer les structures réséquées chirurgicalement (Figure 3).

Figure 3: radiographie de bassin montrant un implant conçu sur mesure intégré depuis 4 ans. Résection d'une chondrosarcome en région sacro-iliaque.



Le principe de fonctionnement reste le même : la délimitation de la tumeur est réalisée sur les coupes d'I.R.M., les ingénieurs réalisent un recalage de l'I.R.M. sur le CT scan, la superposition des différentes coupes avec leur délimitation permet de définir un volume, des marges de sécurité sont prises autour de la tumeur et un plan de coupe est choisi, ces plans de coupe vont définir le volume de résection. À partir de ce volume de résection défini par un fichier STL, les guides de coupe seront créés. Ces fichiers vont ensuite servir à la création d'une pièce de reconstruction. Cette pièce comportera un élément prothétique et ses moyens de fixation. Il en ressort une congruence parfaite entre la zone de résection et l'implant ainsi créé sur mesure pour le patient (Figure 4). Afin de favoriser la stabilité au long cours de l'implant, la structure imprimée à l'interface entre l'implant et l'os natif du patient est conçue poreuse. Le titane est un métal connu pour ses propriétés biocompatibles. Il en ressort un implant qui s'ostéo-intègre en trois à quatre mois.

Figure 4: Différentes étapes peropératoire d'une résection de tumeur de bassin.



A: guide de coupe en place.
B: résection effectuée.
C. Implant de reconstruction en place montrant la congruence parfaite de l'implant avec l'os natif du patient.

Si les applications pour cette technologie sont relativement rares et les implantations réalisées fort récentes, des résultats à court et moyen terme sont néanmoins fort impressionnants (Figure 5). Il s'agit ici d'une technologie nouvelle qui nous permet de réaliser des reconstructions complexes de manière plus fiable mais également plus rapide diminuant ainsi les risques pour le patient. La planification des interventions n'en reste pas moins complexe et nécessite d'intégrer des principes d'ingénierie, de biologie et de chirurgie de pointe au service du patient.

Figure 5: image de résection d'une zone P2-P3 selon Enneking pour un chondrosarcome de bassin chez un patient souffrant d'une maladie d'Ollier. Patient en charge complète à 3 mois de l'intervention.



RÉFÉRENCES

1. Malherbe C, Crutzen B, Schrooyen J, Caruso G, Lecouvet F, Detrembleur C, Schubert T, Docquier PL. Assessment of Resection Margins in Bone Tumor Surgery. *Sarcoma*, 2020; e5289547 <https://www.hindawi.com/journals/sarcoma/2020/5289547/> (2020).
2. Evrard R, Schubert T, Paul L, Docquier P-L. Resection margins obtained with patient-specific instruments for resecting primary pelvic bone sarcomas: A case-control study. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2019; 105:781–787.
3. Delloye C, Banse X, Brichard B, Docquier PL, Cornu O. Pelvic Reconstruction with a Structural Pelvic Allograft After Resection of a Malignant Bone Tumor. *JBJS*; 2007, 89: 579–587.

Utilisation de greffons d'os spongieux dans les prothèses totales d'épaules inversées

Nathalie Pireau, Jean-Emile Dubuc, Olivier Cornu, Ludovic Kaminski.

L'épaule douloureuse est un motif fréquent de consultation en médecine générale. L'anamnèse et l'examen clinique sont la clé de voûte de la mise au point des douleurs de l'épaule. Le bilan d'imagerie permet de confirmer le diagnostic évoqué.

L'omarthrose est une pathologie fréquente. Lorsque les traitements médicaux sont épuisés, le recours à une prothèse d'épaule est une option actuellement validée. Différents types de prothèse d'épaule sont à notre disposition, dont la prothèse totale d'épaule inversée.

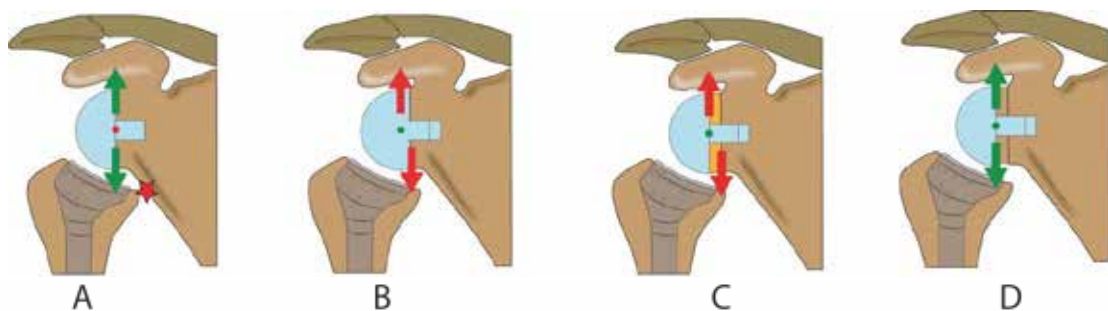
La prothèse d'épaule inversée avait été initialement développée pour traiter les arthroses gléno-humérales avec atteinte sévère de la coiffe des rotateurs. Au fil du temps, les indications d'arthroplastie d'épaule inversée se sont élargies. Actuellement, elle est indiquée en cas d'omarthrose avec atteinte de la coiffe des rotateurs, rupture massive et irréparable de la coiffe des rotateurs, arthropathie inflammatoire, certaines fractures de l'humérus proximal ou séquelles de fracture, et reprises de prothèse d'épaule anatomique ou d'hémiarthroplastie.

Le concept de la prothèse totale d'épaule inversée (figures 6A et 7C), développé en 1985 par Paul-Marie Grammont, consiste en une médialisation du centre de rotation gléno-huméral et un abaissement de l'humérus. Ceci permet d'augmenter le bras de levier du deltoïde qui devient le moteur de l'élévation de l'épaule et peut ainsi fonctionner avec une coiffe des rotateurs faible ou absente. L'inconvénient de cette médialisation du centre de rotation gléno-huméral est l'apparition d'un possible conflit entre l'humérus et le pilier de la scapula (appelé notching) lors des mouvements d'adduction et de rotation du bras, provoquant au fil du temps une usure du polyéthylène et une érosion de la glène. Les deux autres inconvénients inhérents à cette médialisation du centre de rotation gléno-huméral sont la limitation des mouvements en rotations interne et externe par conflit mécanique, ainsi que, plus accessoirement, la perte du galbe de l'épaule.

Afin de contourner ces problèmes secondaires à la conception de l'implant développé par Grammont, plusieurs auteurs ont proposé de latéraliser le centre de rotation en créant un décalage au niveau de la glène (offset). Deux possibilités s'offrent au chirurgien pour augmenter l'offset : soit il utilise une glénosphère et/ou une embase (platine) latéralisée (latéralisation métallique, figures 6 B et C et figure 7 A et 7 D), soit il place un greffon osseux entre la glène et la glénosphère (latéralisation osseuse, figure 6 D et figure 7 B et 7 E). L'avantage de la latéralisation osseuse est de garder le centre de rotation à l'interface os-prothèse. Cette greffe permet de diminuer les forces de cisaillement au niveau du composant glénoïdien avec, en subséquent, une diminution du risque de descellement glénoïdien. L'autre avantage majeur du greffon osseux est de pouvoir compenser une perte osseuse glénoïdienne, souvent présente dans les reprises de prothèse, et nécessitant fréquemment une correction dans plusieurs plans.

Le greffon osseux peut être aisément prélevé aux dépens de la tête humérale en utilisant un ancillaire spécifique. La prise du greffon osseux au niveau de la tête humérale est impossible si la qualité osseuse est médiocre ou en cas de reprise de prothèse d'épaule. Dans ces cas de figures, une autogreffe ou une allogreffe peuvent être utilisées. La première possibilité consiste à prélever un greffon tricortical au niveau de la crête iliaque, mais cela augmente la durée opératoire et le risque de complications potentielles (douleur postopératoire, hématome, lésions nerveuses ou artérielles, ...). L'autre option est l'utilisation d'une allogreffe, à savoir un greffon d'os spongieux, préalablement confectionné aux bonnes dimensions à la banque d'os de Saint-Luc. Facilement accessible pour le chirurgien, c'est cette dernière technique que nous utilisons aux Cliniques universitaires Saint-Luc depuis plusieurs années avec de bons résultats sur le plan fonctionnel ainsi qu'en termes de consolidation osseuse.

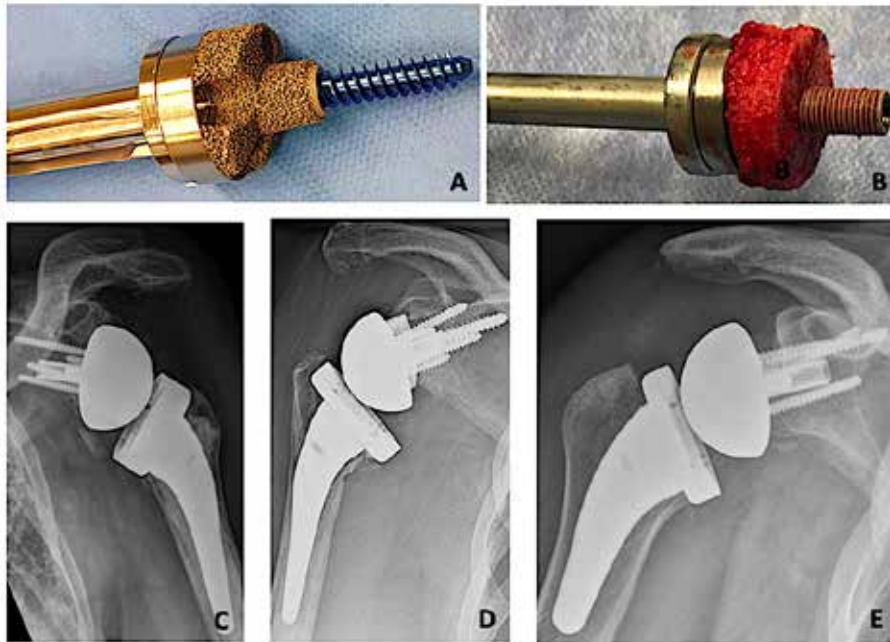
Figure 6.



- A. Prothèse d'épaule inversée selon Grammont avec médialisation du centre de rotation (●) et risque de notching (★).
- B. Prothèse d'épaule inversée avec glénosphère latéralisée (latéralisation métallique). Le centre de rotation (●) est latéral à la scapula.
- C. Prothèse d'épaule inversée avec platine latéralisée (latéralisation métallique).
- D. Prothèse d'épaule inversée avec greffon osseux (latéralisation osseuse). Le centre de rotation (●) est à l'interface os/prothèse.

X. Libouton, N. Pireau, R. Evrard, E. Thienpont, D. Morcillo, L. Thoreau, M. Van Cauter, V. Druetz, J.-E. Dubuc, M. Bonnelance, N. Irdá, L. Kaminski, S. Vandergugten, A. Sirbu, K. Tribak, D. Putineanu, D. Mathieu, T. Schubert, J.-C. Yombi, P.-L. Docquier, Xavier Banse, O. Barbier, O. Cornu

Figure 7.



A. Latéralisation métallique grâce à une platine latéralisée.
B. Latéralisation osseuse grâce à un greffon d'os spongieux.
C. Radiographie d'une prothèse totale d'épaule inversée gauche (sans latéralisation).
D. Radiographie d'une prothèse totale d'épaule inversée droite avec mise en place d'une platine latéralisée (latéralisation métallique).
E. Radiographie d'une prothèse totale d'épaule inversée droite avec mise en place d'un greffon d'os spongieux (latéralisation osseuse).

REFERENCES

1. Boileau P, Watkinson DJ, Hatzidakis AM, Balg F. Grammont reverse prosthesis: design, rationale, and biomechanics. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005;14(1 Suppl S):147S-161S. doi: 10.1016/j.jse.2004.10.006. PMID: 15726075.
2. Boileau P, Moineau G, Roussanne Y, O'Shea K. Bony Increased Offset-Reversed Shoulder Arthroplasty (BIO-RSA). *JBJS Essent Surg Tech.* 2017;7(4):e37. doi: 10.2106/JBJS.ST.17.00006. PMID:30233972; PMCID: PMC6132994.
3. Boileau P, Morin-Salvo N, Bessière C, Chelli M, Gaudi MO, Lemmex DB. Bony increased-offset-reverse shoulder arthroplasty: 5 to 10 years' follow-up. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020;29(10):2111-2122. doi: 10.1016/j.jse.2020.02.008.

Quand la micro comble le macro...

La traumatologie, les lésions tumorales, les sepsis ou les anomalies congénitales peuvent engendrer des défauts ostéo-tissulaires vastes avec un retentissement fonctionnel important. La planification de la prise en charge de tels défauts nécessite d'abord la réalisation d'un cahier de charge précis. La question primordiale est de savoir de quels types de tissus le greffon vascularisé doit-il être composé ?

Le corps humain permet d'envisager une multitude de greffons vascularisés. Ils peuvent être d'ordre cutané, myo-cutané, neuro-myo-cutané, osseux, etc. Il s'agit de greffons

autologues qui ont l'avantage d'être histocompatibles, ostéoinducteurs et ostéoconducteurs. Cela permet d'obtenir une bonne intégration au niveau du site receveur. En outre, il est important de préserver la vascularisation de ces greffons. Ils peuvent donc être tout d'abord mobilisés localement. Le greffon reste pédiculé dans ce cas. Si une mobilisation locale ne peut être envisagée, il faut alors recourir à une dissection fine du pédicule alimentant le greffon. Le greffon est alors prélevé et réimplanté au niveau du site receveur. On parle de greffons libres. La phase de dissection ainsi que de réimplantation

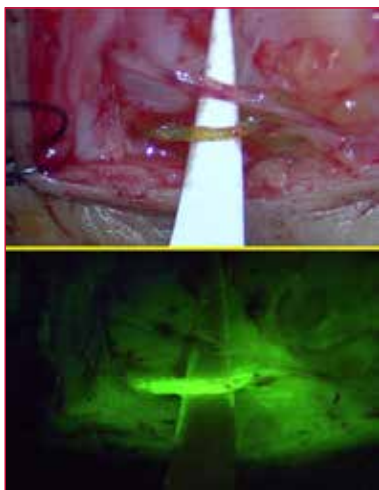
Xavier Libouton, Olivier Barbier

nécessitent un recours à la microchirurgie. Cette technique date principalement du début des années 60. Il s'agit d'une chirurgie assistée par microscope et qui consiste principalement en la réalisation d'anastomoses vasculaires ou nerveuses. L'ordre de grandeur est du millimètre (diamètre des anastomoses = 1 à 2 mm). La microchirurgie est une technique chirurgicale qui n'est pas l'apanage d'une spécialité chirurgicale particulière. Elle est utilisée par les ORLs, la maxillo-faciale, l'orthopédie, la chirurgie plastique, etc.

Actuellement, on constate même l'émergence de la supermicrochirurgie (1). Elle est définie comme la microchirurgie appliquée aux vaisseaux de diamètre inférieur à 0,800 mm. Cela permet d'affiner encore le type de prélèvement et de diminuer entre-autre la morbidité du site de prélèvement. Un exemple d'application est le prélèvement de tissu cutané vascularisé de très faible épaisseur au niveau de la cuisse pour couvrir une région malléolaire délabrée par un traumatisme.

Au niveau peropératoire, les derniers microscopes sont maintenant équipés de caméras infrarouges. L'intérêt est de pouvoir évaluer le flux sanguin en peropératoire. La perméabilité des anastomoses réalisées peut ainsi être appréciée en injectant de l'indocyanine (Figure 8). L'indocyanine verte est actuellement le traceur fluorescent le plus utilisé et parfaitement détecté par une caméra infrarouge.

Figure 8. Evaluation de la perméabilité de l'anastomose par indocyanine verte au microscope à fluorescence



Au niveau orthopédique, toutes ces évolutions permettent bien évidemment d'élargir le champ des indications chirurgicales et d'améliorer de manière significative la qualité du geste en peropératoire (2, 3).

A titre d'illustration, on peut détailler le cas de ce patient âgé d'une quarantaine d'années victime d'un accident de moto. Il présentait principalement un traumatisme sévère du fémur distal. Pris en charge à de multiples reprises par différents chirurgiens, il nous est adressé pour cette

pseudarthrose réfractaire à l'ensemble des techniques chirurgicales usuelles pour ce type de pathologie (Figure 9).

Figure 9. Pseudarthrose du fémur distal



Une indication de cure de pseudarthrose par transfert d'un greffon osseux vascularisé libre fut proposé et accepté par le patient. Le choix du greffon osseux vascularisé libre se porta sur un péroné vascularisé prélevé sur la jambe controlatérale. Le bilan préopératoire nécessite la réalisation d'un bilan vasculaire (très souvent un angioscanner) du site receveur. L'intérêt est surtout de s'assurer de la perméabilité des vaisseaux receveurs pour la réalisation des anastomoses vasculaires (artère + veine). L'intervention en elle-même est souvent longue et méticuleuse. Elle comporte une foule de détails aussi importants les uns que les autres ainsi qu'une anticipation permanente. Le péroné controlatéral est prélevé en préservant bien son pédicule artério-veineux. Le greffon osseux obtenu est dès lors disséqué sous microscope. Dans le cas qui nous intéresse, l'objectif était de pouvoir séparer le greffon osseux prélevé en deux baguettes tout en conservant la continuité vasculaire indispensable à la consolidation espérée. Le site receveur est alors préparé. Le greffon osseux est disposé dans les logettes préparées. Il est stabilisé par deux vis en veillant à ne pas interrompre l'axe vascularisant la double baguette (Figure 10). Les sutures microchirurgicales sont réalisées (Figure 11). Le post-opératoire immédiat comporte surtout une surveillance hémodynamique rapprochée. La figure 12 illustre le résultat à environ 8 mois post-opératoire avec une consolidation obtenue.

En conclusion, l'utilisation des greffons vascularisés bien que connue depuis de nombreuses années est une technique chirurgicale en constante évolution. Elle a bénéficié d'avancées techniques non négligeables au cours de ces dernières années aussi bien au niveau de la planification préopératoire que dans la réalisation de l'intervention en elle-même. Cependant, elle reste complexe, nécessite un important déploiement de moyens et ne doit être utilisée qu'à bon escient. En effet, les complications peuvent parfois être importantes (4)...

Figure 10. Mise en place et fixation du greffon vascularisé



Figure 11. Suture microchirurgicale des axes vasculaires du greffon osseux au niveau du site receveur

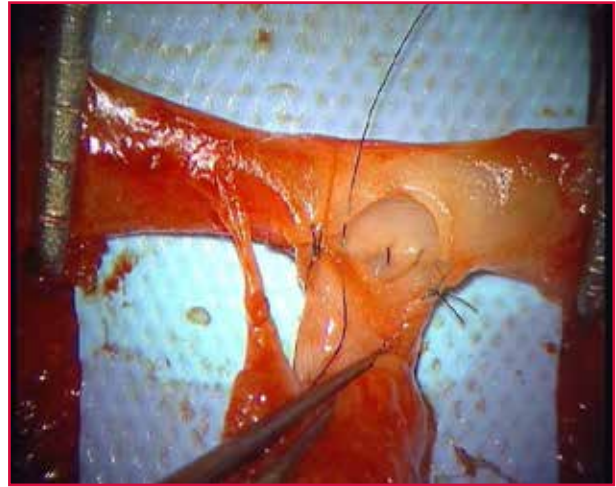


Figure 12. Résultat post-opératoire à 8 mois avec apparition des ponts osseux témoignant de la consolidation



RÉFÉRENCES

1. Hong JPJ, Song S, Suh HSP. Supermicrosurgery: Principles and applications. *J Surg Oncol.* 2018;118(5):832-839.
2. Petrella G, Tosi D, Pantaleoni F, Adani R. Vascularized bone grafts for post-traumatic defects in the upper extremity. *Arch Plast Surg.* 2021;48(1):84-90.
3. Pulos N, Kollitz KM, Bishop AT, Shin AY. Free Vascularized Medial Femoral Condyle Bone Graft After Failed Scaphoid Nonunion Surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 ; 15;100(16):1379-1386.
4. Ou Q, Wu P, Zhou Z, Pan D, Tang JY. Complication of osteo reconstruction by utilizing free vascularized fibular bone graft. *BMC Surg.* 2020;20(1):216.

INNOVATIONS 2020 EN CHIRURGIE OESO-GASTRIQUE

Le programme de réhabilitation améliorée après chirurgie (ERAS®) constitue une véritable amélioration dans les soins périopératoires. Ce concept, basé sur les preuves, permet de diminuer l'impact de la chirurgie sur le patient et donc ses complications potentielles. Les effets bénéfiques sont démontrés dans différentes situations cliniques et sont d'autant plus importants chez les patients aux multiples comorbidités dans un contexte de chirurgie majeure. L'ERAS a donc toute vocation à s'appliquer à la chirurgie œsophagienne.

Yannick Deswysen

MOTS-CLÉS ► Réhabilitation améliorée après chirurgie, oesophagectomie, préhabilitation

Enhanced recovery after surgery can be instrumental in esophageal surgery

The Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) program constitutes a real improvement in perioperative care. This evidence-based concept has been proven to reduce the impact of surgery on the patient, thereby decreasing potential complications. The beneficial effects have been demonstrated in different clinical situations, although they are particularly relevant for patients with multiple co-morbidities undergoing major surgery. The ERAS is, therefore, fully applicable to esophageal surgery.

KEY WORDS

Enhanced recovery after surgery, esophagectomy, prehabilitation

SOMMAIRE

Réhabilitation améliorée après chirurgie : l'œsophage pas en reste

CORRESPONDANCE

Dr Yannick Deswysen, MD
Cliniques universitaires Saint-Luc
Unité de Chirurgie Oeso-Gastrique
Service de Chirurgie et Transplantation abdominale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Brussels, Belgium
yannick.deswysen@uclouvain.be

INTRODUCTION

La chirurgie œsophagienne est l'une des plus invasive qui soit en chirurgie digestive. Elle reste bien souvent la pierre angulaire du traitement pour la majorité des patients atteints d'un cancer de l'œsophage. La recherche constante d'amélioration et les avancées chirurgicales, notamment l'avènement de la chirurgie mini-invasive ont permis d'obtenir des taux de mortalité inférieurs à 5% dans les centres experts. Cependant, malgré ces progrès notables, la morbidité de ce geste chirurgical complexe reste élevée (1).

PROGRAMME ERAS

La réhabilitation améliorée après chirurgie ou *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) en anglais constitue une véritable révolution dans les soins péri-opératoires. Cette prise en charge est caractérisée par l'optimisation des soins pré-, per-, et postopératoires en appliquant des procédures standardisées et multidisciplinaires basées sur l'évidence. Ces principes issus de la médecine basée sur les preuves s'appuient sur une préparation à la chirurgie, l'optimisation de la prise en charge de la douleur, une mobilisation précoce et une alimentation précoce adaptée. Depuis l'avènement de ce concept dans les années 90', les données se sont accumulées montrant au travers de la diminution de l'agression chirurgicale une diminution des complications postopératoires dans différentes disciplines chirurgicales.

Pourtant, la mise en place de l'ERAS après oesophagectomie reste limitée en raison de la complexité de la procédure chirurgicale. L'implémentation des recommandations spécifiques en 2019 (2) pour la pathologie œsophagienne tarde à s'imposer au contraire d'autres disciplines chirurgicales. Elle est expliquée par l'absence de standardisation des programmes, la complexité de leur mise en œuvre et la résistance à modifier les pratiques usuelles. Cependant l'impact du programme ERAS est d'autant plus important auprès de patients fragiles et polymorbides, permettant d'offrir un potentiel significatif d'amélioration quant aux suites postopératoires pour ce type de chirurgie.

PRÉHABILITATION

Dans le cancer de l'œsophage, un nombre important de patients nécessitent un traitement néoadjuvant laissant une période de 2 à 3 mois avant la chirurgie propice à la préparation et l'optimisation des comorbidités. Cette phase cruciale appelée « préhabilitation » est actuellement l'objet de toutes les attentions car elle permet d'améliorer

la récupération postopératoire (3-4). Elle fait partie intégrante de l'ERAS.

En premier lieu, elle est propice à l'optimisation de l'état nutritionnel des patients souvent en dénutrition sur la dysphagie, les traitements de radiochimiothérapie et le catabolisme tumoral. Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, la détection de la dénutrition est systématique de même que sa prise en charge par un support diététique spécialisé avec bien souvent l'utilisation d'une nutrition entérale.

Deuxièmement, un programme de physiothérapie intensive permet d'améliorer la capacité physique du patient avant la chirurgie via des exercices en aérobie et en résistance et des exercices respiratoires. Ce second volet de la préhabilitation fait référence au concept grandissant de l'Exercice Médecine qui utilise l'activité physique comme outil thérapeutique.

Enfin la gestion de l'anxiété préopératoire et l'éducation thérapeutique permettent au patient de jouer un rôle actif dans la prise en charge thérapeutique.

La préhabilitation a été instaurée pour la pathologie chirurgicale œsophagienne depuis 2018 au sein de l'Unité de Chirurgie Oeso-gastrique de concert avec l'équipe de Médecine Physique. Avec un taux d'adhérence très important, la préhabilitation a permis de diminuer significativement la fatigue et l'anxiété des patients et d'améliorer leur qualité de vie, leur sensation de bien-être physique et émotionnel. (5).

INDICATION

Hors urgences, tout patient porteur d'une pathologie œsophagienne nécessitant une prise en charge chirurgicale peut bénéficier d'un programme de réhabilitation améliorée.

AVANTAGES DE LA RÉHABILITATION AMÉLIORÉE APRÈS CHIRURGIE

Les avantages de cette gestion périopératoire sont multiples. Outre ceux évoqués ci-dessus par le truchement de préhabilitation, il existe une diminution des complications postopératoires notamment non chirurgicales (28.1% vs 39.4%, $p < 0.00001$) et des complications respiratoires (19.1% vs 25.2%, $p = 0.01$) (6). Cependant les bénéfices potentiels sont multiples : amélioration de la qualité de vie, diminution du temps de séjour (qui est une conséquence et non une finalité du programme), effet bénéfique sur la survie après chirurgie œsophagienne carcinologique, ...

Après la préhabilitation en 2018, notre centre a implémenté un programme ERAS complet pour la chirurgie œsophagienne en 2020. Notre protocole comporte 23 mesures (annexe 1) s'étendant sur la période

pré-, per-, et postopératoires et agissant en synergie. Fruit d'un travail multidisciplinaire, ce programme offre aux patients devant bénéficier d'une oesophagectomie, une prise en charge unique et globale.

Annexe 1. Mesures protocole ERAS – Chirurgie œsophagienne aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL)

Préopératoire

- Information patient – famille – médecin traitant
- Evaluation systématique du statu nutritionnel
- Intervention nutritionnelle préopératoire
- Immunonutrition
- Sevrage alcool-tabagique
- Préparation physique et respiratoire dans le cadre de la préhabilitation

Peropératoire

- Prémédication
- Jeune préopératoire
- Préparation intestinale
- Thromboprophylaxie
- Lutte contre l'hypothermie
- Gestion de la douleur
- Gestion des fluides
- Voies d'abord chirurgicale
- Type de conduit
- Drainage chirurgical

Postopératoire

- Gestion de la douleur
 - Prévention des NVPO
 - Gestion des fluides
 - Nutrition post-opératoire
 - Sonde urinaire
 - Prévention de l'iléus post-opératoire
 - Mobilisation
-

Les Cliniques universitaires Saint-Luc ont obtenus la reconnaissance GRACE (Groupe Francophone de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie) pour la pathologie œsophagienne en 2021. Elles sont les premières reconnues par cet organisme international pour cette pathologie.



RÉFÉRENCES

1. Low, Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy, *Ann Surg*, 2019.
2. Low, Guidelines for perioperative care in esophagectomy: Enhanced recovery after surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2019.
3. Debes C, Aissou M, Beaussier M., Prehabilitation. Preparing patients for surgery to improve functional recovery and reduce postoperative morbidity. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2014 ;33(1):33-40.
4. Yamana I, Takeno S, Hashimoto T, Maki K, Shibata R, Shiwaku H, *et al.*, Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy of a Preoperative Respiratory Rehabilitation Program to Prevent Postoperative Pulmonary Complications after Esophagectomy, *Digestive surgery*. 2015;32(5):331-7.
5. Piraux E, Caty G, Reyckler G, Forget P, Deswysen Y, Feasibility and preliminary effectiveness of a tele-prehabilitation program in esophagogastric cancer patients, *J Clin Med*. 2020; 9: 2176. doi:10.3390/jcm9072176.
6. Pisarska M. ERAS protocol in esophageal cancer surgery : systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2017 ;12 :e0174382.

INNOVATIONS 2020

EN CHIRURGIE ET TRANSPLANTATION ABDOMINALE

Nous décrivons un projet pilote associant chirurgiens hépatiques et radiologues dans la modélisation d'objet tridimensionnel de planification chirurgicale du foie. Le modèle s'applique à des patients présentant une maladie colorectale métastatique hépatique : l'objet extrapolé des examens d'imagerie classique est imprimé en 3 dimensions et utilisé en per-opératoire pour améliorer la visualisation spatiale des tumeurs par rapport aux structures vasculaires et biliaires du foie.

Douglas Lacomblez, MD¹, Mike Salavracos, MD¹, Etienne Danse, MD, PhD¹, Laurent Coubeau, MD²

MOTS-CLÉS ► Métastase hépatique de cancer colorectal, hépatectomie, Impression 3D, épargne parenchymateuse hépatique.

Surgical planning using 3D modeling and 3D printing of the liver: progress made in managing patients with multiple colorectal cancer-related metastases

We herein describe a pilot project that involves liver surgeons and radiologists and concerns the modeling of three-dimensional objects for liver surgery planning. The model is being applied to patients suffering from metastatic colorectal liver disease, with the object extrapolated from conventional imaging examinations being printed in three dimensions and used intraoperatively, with the ultimate aim to improve the spatial visualization of tumors in relation to vascular and biliary hepatic structures.

KEY WORDS

Hepatic metastases of colorectal cancer, hepatectomy, 3D printing, parenchymal sparing

SOMMAIRE

Planification chirurgicale par modélisation et impression 3D du foie : avancée dans la prise en charge des patients avec métastases multiples de cancer colorectal

AFFILIATIONS

1. Service de Radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles, Belgique
2. Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

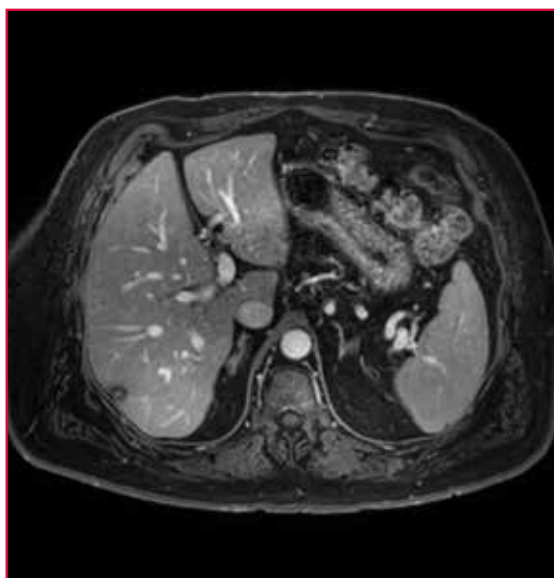
Dr. Laurent Coubeau
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale
Université catholique de Louvain,
B-1200 Bruxelles, Belgique

Planification chirurgicale par modélisation et impression 3D du foie : avancée dans la prise en charge des patients avec métastases multiples de cancer colorectal

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme et le deuxième chez la femme avec plus d'un million huit cent mille nouveaux cas et presque 850.000 décès par an dans le monde (OMS). L'incidence et la mortalité varient considérablement de pays en pays (1,2) et cette pathologie touche des patients de plus en plus jeunes (3). Les métastases hépatiques (CRMets) sont présentes chez 15 à 20 % des patients au moment du diagnostic et 20 à 25% des patients non métastatiques développeront des CRMets dans les trois ans qui suivent leur chirurgie de tumeur colique primitive (4,5). La chirurgie hépatique reste la pierre angulaire de la prise en charge de ces patients mais moins de 25% d'entre eux s'avèrent résecables d'emblée (6). La réponse aux chimiothérapies actuelles a considérablement augmenté la résecabilité par diminution du volume tumoral hépatique. Les avancées médico-chirurgicales des dernières années ont donc modifié la prise en charge des patients atteints d'un cancer colo-rectal avec métastases hépatiques. Après résection de CRMets, le risque de récurrence reste cependant majeur (50-80%) , le foie étant le site de récurrence premier dans la moitié des cas (7,8). Le principe chirurgical axiomatique est donc d'appliquer des gestes les plus sélectifs possibles préservant un maximum le parenchyme sain (*Parenchyma Sparing*).

Cette approche passe par une planification détaillée du geste opératoire. Classiquement, l'équipe chirurgicale se base sur les images 2D des CTscanners (figure 1) et acquisitions par résonance magnétique (IRM).

Figure 1. IRM dans le bilan des métastases hépatique : visualisation d'une lésion au niveau du segment VII



L'utilisation de reconstructions multi-planaires permet de planifier le geste chirurgical (figures 2 et 3) ; le but étant de visualiser au mieux dans l'espace les lésions et leurs rapports avec les structures vasculaires et biliaires. Cette vision virtuelle reste complexe à apprécier et ce malgré l'utilisation de modèles tridimensionnels informatiques.

Figure 2. Feuille de planification "classique" faite par le chirurgien

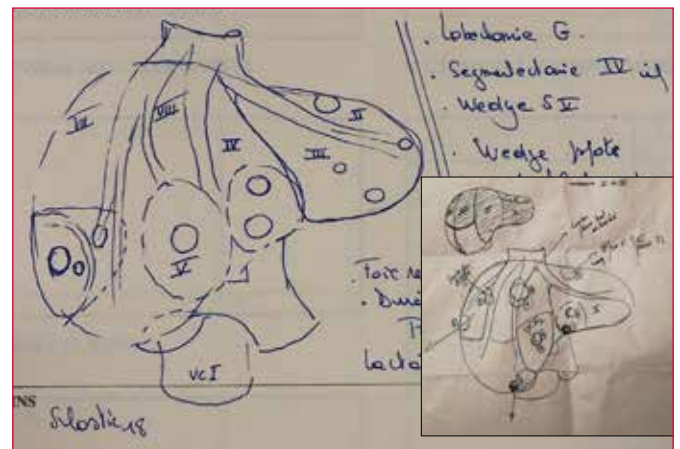
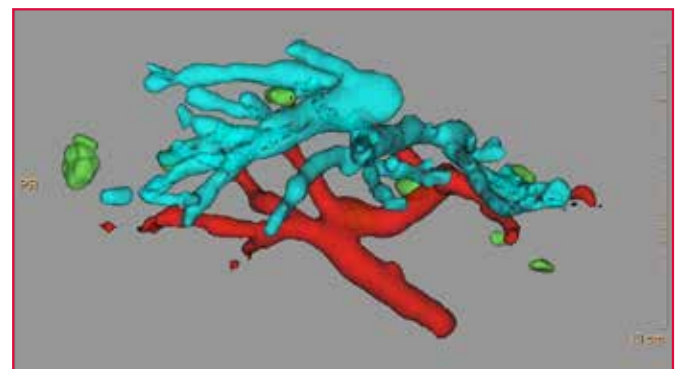


Figure 3. Modélisation tridimensionnelle du foie avec ses structures vasculaires et les métastases



L'équipe de chirurgie hépato-biliaire et le service de radiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, ont décidé de développer et d'évaluer l'impression physique de modèles 3D du foie des patients prévus pour résection de CRMets. Le but est d'évaluer l'apport de l'objet imprimé dans la planification et l'exploration chirurgicale des métastases hépatiques.

L'impression 3D s'est développée dans de multiples domaines des soins de santé, notamment en orthopédie et en chirurgie maxillo-faciale. Elle est peu adoptée en routine de la chirurgie générale et abdominale (8). Il existe une littérature croissante sur le sujet, mais peu d'études portent sur des larges cohortes (9,10). Il a été récemment

montré que l'utilisation des modèles 3D dans les chirurgies hépatiques diminuait le risque opératoire et augmentait le taux de réussite dans la résection des hépatocarcinomes (11). Le projet a vu le jour dans ce contexte. Il s'agit d'évaluer l'intérêt réel de l'impression 3D de modèles hépatiques pour la chirurgie de résection de métastases.

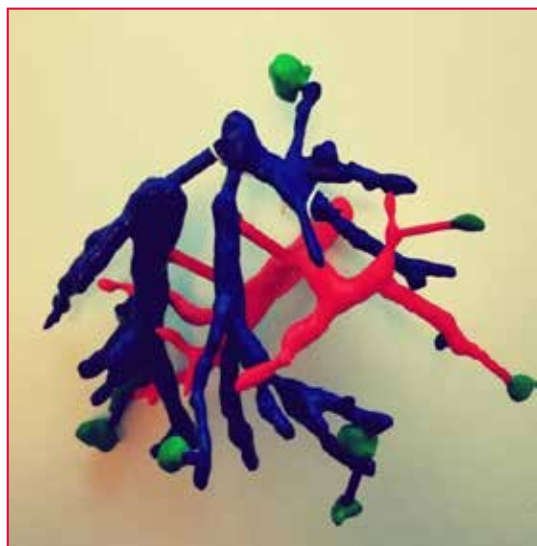
L'objectif secondaire est d'évaluer l'apport de cette «super-relecture» des images 2D nécessaire à la création de modèle 3D, pour l'affinement du diagnostic radiologique (localisation des lésions et rapports vasculaires).

Il est cependant nécessaire de prendre en compte les limitations intrinsèques au processus de création et d'impression des modèles 3D. Le choix du composé a un impact sur le coût : filament (FDM) ou résine (DLP). D'autres points seront à prendre en considération, tels que la résistance du matériel, l'utilisation de différentes couleurs sur le modèle, l'adhésion des couleurs, et le temps d'impression parfois considérable.

Le procédé a été récemment appliqué au premier patient : l'impression 3D a été effectuée avec l'aide du logiciel de reconstruction de la firme Philips (Intellispace Portal). Il s'agit d'un patient de 51 ans présentant des métastases hépatiques multiples bilobaires synchrones à une néoplasie rectale pT3N1M1a. Un bilan d'imagerie par CT Scanner et IRM hépatique a été réalisé pour documenter ces lésions et apprécier leur résécabilité. L'indication chirurgicale est confirmée en concertation multidisciplinaire oncologique.

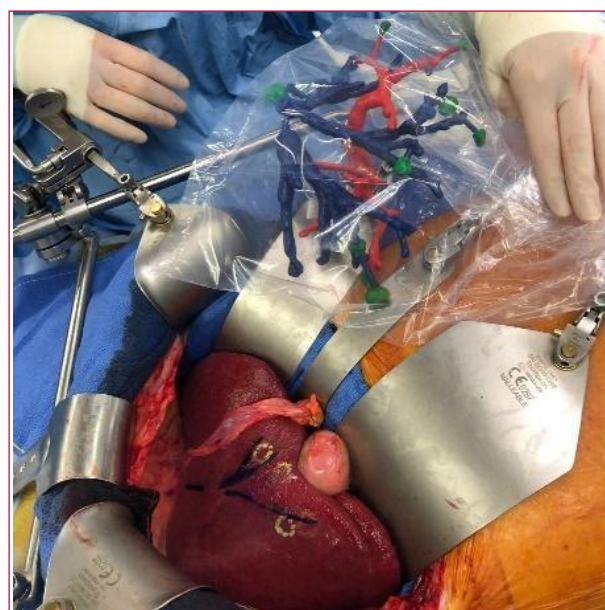
Les données d'imagerie ont été extraites et transférées vers une station de post-traitement pour réaliser la reconstruction 3D des lésions hépatiques ainsi que des vaisseaux portes et des veines sus-hépatiques à partir d'images du scanner et d'IRM. L'ensemble des fichiers a été exporté sous format standard (STL). Une imprimante 3D de la marque Ultimaker a été utilisée avec un composant en résine dure extrudé type PLA (figure 4); ceci a été réalisé en collaboration avec l'équipe de la société Spentys.

Figure 4. Modèle 3D imprimé sur base de la reconstruction



L'objet 3D a été mis à disposition des chirurgiens avant l'opération, puis il a été mis à disposition en cours d'opération, en condition stérile, dans le champ opératoire (figure 5).

Figure 5. et 6. Utilisation en peropératoire du modèle imprimé



L'équipe chirurgicale a témoigné d'une meilleure compréhension de l'anatomie et de la localisation des lésions à la fois en préopératoire et en peropératoire. En effet, certaines lésions étaient difficilement localisables in-vivo, malgré l'utilisation d'un repérage échographique per-opératoire.

L'utilisation per-opératoire et la manipulation du modèle tridimensionnel offrent des avantages indéniables sur plusieurs aspects : elle permet d'une part d'affiner le type de résection en améliorant la visualisation intuitive des lésions par rapport aux troncs vasculaires ; cet avantage s'inscrivant dans la logique d'épargne parenchymateuse.

Le procédé permet également la résection « géographique » de localisation lésionnelle stérilisée par la chimiothérapie (DLM ou *Disappearing Liver Metastases*). Celles-ci sont repérées sur le modèle extrapolé des résultats par IRM et difficiles de localisation per-opératoire par échographie. Elles sont encore majoritairement le siège de tissu tumoral résiduel.

Enfin, le modèle affiche une vue globale de la maladie métastatique parfois importante et pluri-localisée. Cette

vision d'ensemble oriente la stratégie vers des résections anatomiques de lésions adjacentes et surtout permet la systématisation dans le séquençage des résections.

La gestion chirurgicale hépatique assistée par l'imagerie en 3D s'avère particulièrement prometteuse. Elle encourage à poursuivre le projet dans le but d'apporter les meilleures conditions de réussite du geste chirurgical, au bénéfice du patient.

RÉFÉRENCES

1. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785-2800.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal Cancer Mortality Rates in Adults Aged 20 to 54 Years in the United States, 1970-2014. *JAMA*. 2017;318(6):572-574.
4. Steele G, Jr., Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg*. 1989;210(2):127-138.
5. Blumgart LH, Allison DJ. Resection and embolization in the management of secondary hepatic tumors. *World J Surg*. 1982;6(1):32-45.
6. Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644-657; discussion 657-648.
7. Brown KGM, Koh CE. Surgical management of recurrent colon cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11(3):513-25.
8. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnemai-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, *et al.* Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(6):1076-85.
9. Soon DSC, Chae MP, Pilgrim CHC, Rozen WM, Spschal RT, Hunter-Smith DJ. 3D haptic modelling for preoperative planning of hepatic resection: A systematic review. *Ann Med Surg*. 2016;10:1-7.
10. Ballard DH, Wake N, Witowski J, Rybicki FJ, Sheikh A. Radiological Society of North America (RSNA) 3D Printing Special Interest Group (SIG) clinical situations for which 3D printing is considered an appropriate representation or extension of data contained in a medical imaging examination: abdominal, hepatobiliary, and gastrointestinal conditions. *3D Print Med*. 2020;6(1):13.
11. Wang JZ, Xiong NY, Zhao LZ, Hu JT, Kong DC, Yuan JY. Review fantastic medical implications of 3D-printing in liver surgeries, liver regeneration, liver transplantation and drug hepatotoxicity testing: A review. *Int J Surg*. 2018;56:1-6.



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg

Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40

www.cremerconsulting.com

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)

INNOVATIONS 2020 EN MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

Après un accident vasculaire cérébral, les patients peuvent présenter des troubles moteurs et cognitifs entraînant une diminution de la qualité de vie. La rééducation représente donc un enjeu majeur chez ces patients. Récemment, l'apparition des nouvelles technologies a permis d'intensifier cette rééducation. Parmi celles-ci, figure la réalité virtuelle. La réalité virtuelle permet de fournir des feedbacks en temps réel, favoriser l'utilisation du membre atteint, et mettre en œuvre des exercices variés et spécifiques. De plus, combinée aux jeux sérieux, elle apporte un aspect ludique et motivant à la rééducation. Les résultats publiés ces dernières années devraient encourager l'implémentation de la réalité virtuelle en tant que technique complémentaire de prise en charge.

Gauthier Everard, Charlotte Pietteur, Gaëtan Stoquart, Thierry Lejeune

MOTS-CLÉS ► Accident vasculaire cérébral, rééducation, réalité virtuelle, jeux sérieux

Virtual reality training after suffering from a vascular cerebral accident

After stroke, patients may present with motor and cognitive impairments that lead to a reduced quality of life. Rehabilitation therefore represents a major challenge for these patients. Recently, new emerging technologies have contributed to intensifying the rehabilitation program, including virtual reality. Virtual reality allows for providing real-time feedbacks, promoting the use of the affected limb, and including specific and varied exercises. Moreover, combined with serious games, virtual reality adds a motivating and playful feature to the rehabilitation program. Results of these last years should encourage the implementation of virtual reality as a therapy complement.

KEY WORDS

Stroke, Rehabilitation, Virtual reality, Serious games

SOMMAIRE

La réalité virtuelle après un accident vasculaire cérébral

AFFILIATIONS

1. Neuro Musculo Skeletal Lab (NMSK), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Secteur des Sciences de la Santé, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles, Belgique.
2. Service de médecine physique et réadaptation, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique
3. Louvain Bionics, Université catholique de Louvain, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. Thierry Lejeune
Cliniques universitaires Saint Luc
Médecine Physique et Réadaptation
Avenue Hippocrate 10
B- 1200 Bruxelles, Belgique
thierry.lejeune@uclouvain.be
+32 2 764 90 63

La réalité virtuelle après un accident vasculaire cérébral

Chaque année, en Europe, plus d'un million de personnes sont victimes d'un accident vasculaire cérébral (1). Dans 60% des cas, ces patients vont présenter des troubles moteurs (e.a. hémiparésie et spasticité) et cognitifs (e.a. aphasie et héminégligence) entraînant une limitation d'activité, une restriction de participation sociale et une diminution de la qualité de vie. Dans ce contexte, une rééducation fonctionnelle précoce, intensive et prolongée est recommandée. C'est pourquoi, l'intérêt pour le développement de nouvelles technologies telles que la réalité virtuelle s'est accru ces dernières décennies.

La réalité virtuelle se définit comme toute technique permettant de simuler un environnement tridimensionnel à travers un écran (réalité virtuelle non-immersive) ou un casque d'immersion (réalité virtuelle immersive) (Figure 1). Cette nouvelle technologie présente de nombreux intérêts. D'une part, pour un prix raisonnable (à partir de 300€), elle permet d'assurer une rééducation en accord avec les principes de neuro-réadaptation : fournir des feedbacks en temps réel, favoriser l'utilisation du membre atteint, et mettre en œuvre des exercices variés, intensifs et spécifiques. D'autre part, elle offre la possibilité d'être combinée à un jeu sérieux. Ces jeux ont pour principal objectif de rééduquer les patients. Le caractère sérieux de ces jeux implique qu'ils adaptent automatiquement la difficulté de l'exercice en fonction de la performance du patient. L'aspect ludique est une source de motivation pour les patients dont l'adhérence à cette longue réadaptation peut être perturbée par différents facteurs tels que la dépression et la fatigue.

Figure 1. Réalité virtuelle immersive



En 2020, trois méta-analyses ont montré l'efficacité thérapeutique de la réalité virtuelle chez les patients cérébro-lésés : d'une part, sur l'activité et les fonctions motrices du membre supérieur (2, 3) ; d'autre part, dans l'amélioration des différents paramètres de marche (longueur de pas, rythme et vitesse) (4). Deux récents essais contrôlés randomisés ont également permis de démontrer l'efficacité de la réalité virtuelle dans la réadaptation des troubles cognitifs (de la mémoire et l'attention) secondaires à un accident vasculaire cérébral (5, 6).

En routine clinique, l'équipe de kinésithérapeutes et ergothérapeutes du service de Médecine Physique et Réadaptation des Cliniques universitaires Saint-Luc utilise actuellement un système de réalité virtuelle immersif (Figure 2). Celui-ci permet, à travers différents jeux, de réduire et d'évaluer les troubles cognitifs, moteurs et sensoriels des patients cérébro-lésés. Cette équipe clinique collabore également avec le laboratoire NMSK (UCL-IREC) sur le projet AutoRReVi financé par la Région Wallonne (Win2Wal).

Figure 2. Système de réalité virtuelle du service de Médecine Physique et Réadaptation



Ce projet a pour but de développer un système d'auto-rééducation en réalité virtuelle. Ce système comprendra un ou plusieurs jeux sérieux permettant aux patients de se rééduquer seuls à travers différents exercices combinant les tâches motrices et cognitives. Des modules d'évaluations seront également développés de manière à objectiver et suivre la récupération de ces patients. Un de ces modules aspirant à évaluer la dextérité et la fluidité du membre supérieur est actuellement en cours de validation dans le service.

L'utilisation de la réalité virtuelle après un accident vasculaire cérébral semble donc prometteuse. Les résultats publiés ces dernières années montrent que l'implémentation de la réalité virtuelle en tant que

technique de prise en charge complémentaire devrait être encouragée. De plus, avec la démocratisation des prix et l'intérêt grandissant des évidences en faveur de la télé-réadaptation, la réalité virtuelle semble être le dispositif

de choix pour favoriser la rééducation à domicile. Enfin, celle-ci offre la possibilité d'évaluer l'adhérence et la performance du patient de manière plus complète grâce à l'analyse de données cinématiques.

RÉFÉRENCES

1. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418-27.
2. Dominguez-Tellez P, Moral-Munoz JA, Salazar A, Casado-Fernandez E, Lucena-Anton D. Game-Based Virtual Reality Interventions to Improve Upper Limb Motor Function and Quality of Life After Stroke: Systematic Review and Meta-analysis. *Games Health J*. 2020;9(1):1-10.
3. Karamians R, Proffitt R, Kline D, Gauthier LV. Effectiveness of Virtual Reality- and Gaming-Based Interventions for Upper Extremity Rehabilitation Poststroke: A Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(5):885-96.
4. Ghai S, Ghai I, Lamontagne A. Virtual reality training enhances gait poststroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1478(1):18-42.
5. Faria AL, Pinho MS, Bermudez IBS. A comparison of two personalization and adaptive cognitive rehabilitation approaches: a randomized controlled trial with chronic stroke patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2020;17(1):78.
6. Maier M, Ballester BR, Leiva Banuelos N, Duarte Oller E, Verschure P. Adaptive conjunctive cognitive training (ACCT) in virtual reality for chronic stroke patients: a randomized controlled pilot trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2020;17(1):42.

INNOVATIONS 2020 EN NÉPHROLOGIE

L'année 2020 a apporté des données rassurantes concernant la sécurité cardiovasculaire du febuxostat, un inhibiteur de la xanthine oxydase, utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie symptomatique. Elle a aussi apporté la démonstration, très probablement définitive, qu'il n'y a pas de bénéfice rénal à traiter l'hyperuricémie asymptomatique.

Les bénéfices cardiovasculaires et rénaux des inhibiteurs SGLT-2 ont été largement confirmés et étendus en 2020. En particulier, l'étude DAPA-CKD a démontré un effet néphroprotecteur marqué chez les patients atteints de néphropathie protéinurique, qu'ils soient diabétiques ou non, déjà traités par IEC ou sartan. Ces résultats changent le paradigme de prise en charge des maladies rénales chroniques protéinuriques, dont les inhibiteurs SGLT-2 deviennent un second pilier.

Hélène Georgery^x, Fabienne Oguz^x, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul, Arnaud Devresse^y, Johann Morelle^y

MOTS-CLÉS ► Dapagliflozine, inhibiteur SGLT2, canagliflozine, maladie rénale chronique, hyperuricémie, goutte, febuxostat

2020 innovations in Nephrology

In 2020, a large-sized randomized study provided reassuring results about the cardiovascular safety of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor used for the treatment of symptomatic hyperuricemia.

The cardiovascular and renal benefits of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors were confirmed in 2020, and their indications even extended. Notably, the DAPA-CKD trial demonstrated that dapagliflozin is strongly nephroprotective in both proteinuric diabetics and non-diabetics. Thus, the standard of care for managing these patients is likely to soon include an SGLT2- inhibitor in addition to an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker.

KEY WORDS

Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, canagliflozin, hyperuricemia, gout, febuxostat

SOMMAIRE

Traiter l'hyperuricémie en 2021 : pourquoi, chez qui, comment ?

Hélène Georgery, Michel Jadoul, Arnaud Devresse

Les inhibiteurs SGLT2 pour le traitement des maladies rénales chroniques : un effet majeur, au-delà du diabète !

Fabie Oguz, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul, Johann Morelle

AFFILIATIONS

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

Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, B-1200 Bruxelles

x, y : contribution égale à la rédaction de cette synthèse

CORRESPONDANCE

Pr. Michel Jadoul

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de Néphrologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

INTRODUCTION

La goutte est une complication très fréquente de l'insuffisance rénale chronique, l'acide urique étant éliminé par le rein. Si l'hyperuricémie a causé une ou des crises de goutte, outre des mesures hygiéno-diététiques (réduction des apports en purine, fructose et alcool, associées à la pratique d'une activité physique), un traitement médicamenteux hypo-uricémiant est généralement nécessaire afin de faire diminuer l'uricémie aux seuils recommandés par l'EULAR (*European Ligue Against Rheumatism*), à savoir 6 mg/dL, et même 5 mg/dL en cas de tophi goutteux. Les traitements hypo-uricémiants comprennent essentiellement les inhibiteurs de la xanthine oxydase, les uricosuriques étant inefficaces chez l'insuffisant rénal.

L'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, est le traitement de 1^{ère} ligne de l'hyperuricémie chez les patients souffrant de goutte. Le fébuxostat est un autre inhibiteur plus puissant et sélectif de la xanthine oxydase, à élimination principalement hépatique. Il est remboursé en Belgique en cas d'effet indésirable, de contre-indication ou d'effet insuffisant de l'allopurinol.

SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE DU FÉBUXOSTAT

La supériorité du fébuxostat sur l'allopurinol pour réduire l'hyperuricémie a été démontrée par plusieurs études (1-2). Cela a mené la *Food and Drugs Administration* (FDA) et l'*European Medicines Agency* (EMA) à approuver ce médicament en 2009. Cependant, l'étude CARES (3), publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2017, a créé un choc dans la communauté médicale. Si cette étude multicentrique prospective, conduite chez 6190 patients souffrant de goutte et de maladie cardiovasculaire, a montré la non-infériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol concernant le critère principal composite (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal et revascularisation coronaire pour angor instable), la mortalité cardiovasculaire et globale (deux critères secondaires) étaient significativement augmentées dans le groupe fébuxostat par rapport au groupe allopurinol (4.3 % vs 3.2 %, $p=0.03$ et 7.8 % vs 6.4%, $p=0.04$).

L'étude FAST (4) publiée dans le *Lancet* en 2020 a apporté des éléments nouveaux. Il s'agit également d'une étude multicentrique prospective randomisée. Tout comme l'étude CARES, elle supporte la non-infériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol pour le critère principal composite (hospitalisation pour infarctus du myocarde non fatal ou syndrome coronarien aigu avec biomarqueurs positifs, AVC non fatal et mortalité cardiovasculaire) mais également pour six critères secondaires, c'est-à-dire les éléments pris séparément de l'outcome primaire, la mortalité

globale, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'hospitalisation pour angor instable.

Ces deux études ont un certain nombre de différences dans leur design (Tableau 1). Notons en particulier les taux faibles de drop-out et d'arrêt prématuré du fébuxostat dans l'étude FAST comparativement à l'étude CARES), rendant ses conclusions très robustes. Cela permet raisonnablement de rassurer la communauté médicale quant à la sécurité cardio-vasculaire du fébuxostat. Néanmoins, l'étude FAST ayant inclus assez peu de patients avec maladie cardio-vasculaire sévère (contrairement à CARES, Tableau 1), la sécurité de ce médicament dans cette sous-population spécifique n'est pas encore clairement démontrée.

INTÉRÊT DU TRAITER UNE HYPERURICÉMIE ASYMPTOMATIQUE ?

L'intérêt éventuel de traiter une hyperuricémie asymptomatique afin de réduire la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chronique a de très longue date animé les débats entre experts, sans beaucoup d'assise scientifique. Deux essais de grande ampleur publiés dans le *New England Journal of Medicine* en 2020 (5,6) ont permis d'enfin clore le débat.

L'étude PERLS (5), menée aux Etats-Unis, Canada et Danemark, n'a pas montré de bénéfice de l'allopurinol par rapport au placebo sur le ralentissement du déclin de la fonction rénale ou la diminution de l'albuminurie chez 530 patients diabétiques de type 1 souffrant de néphropathie diabétique avec une insuffisance rénale chronique légère à modérée. Ces résultats sont donc négatifs malgré un design robuste, une population à haut risque de progression, une puissance suffisante et une haute adhérence au traitement avec une réduction de l'uricémie de 36% dans le groupe allopurinol par rapport au groupe placebo.

L'étude CKD-FIX (6) a quant à elle inclus 363 patients souffrant d'insuffisance rénale chronique de stade III et IV en Australie et en Nouvelle-Zélande et n'a, elle non plus, pas montré d'effet de l'allopurinol sur le ralentissement du déclin de la fonction rénale au bout de 104 semaines, malgré une réduction de l'uricémie de 35%.

EN RÉSUMÉ

L'étude FAST a montré que comparés à un groupe de patients traités par allopurinol, les patients traités par fébuxostat avaient une survie cardiovasculaire et globale similaires, permettant de rassurer quant à la sécurité de ce traitement. Par ailleurs, les études CKD-FIX et PERLS ont clairement montré l'inefficacité du traitement de l'hyperuricémie asymptomatique en vue de réduire la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chronique.

Tableau 1. Tableau comparatif des études CARES et FAST

	CARES	FAST
Nombre de patients inclus (n)	6190	6128
Pays de recrutement	Etats-Unis, Canada, Mexique	Royaume-Uni, Danemark, Suède
Maladie cardiovasculaire à l'inclusion (%)	100 %	33 %
Insuffisance cardiaque sévère (NYHA 3-4)	inclus	exclus
Tophi (%)	21 %	10 %
Traitement par allopurinol à l'inclusion	Non systématique	Médiane de 6 ans
Arrêt prématuré du traitement (%)	57 %	24 %
Arrêt du suivi (%)	45 %	6 %

RÉFÉRENCES

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA *et al.* Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2450-2461.
2. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E *et al.* The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.
3. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A *et al.* Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1200-1210.
4. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J *et al.* Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757.
5. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I *et al.* Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2493-2503.
6. Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, Boudville N, Brown FG, Cass A *et al.* Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2504-2513.

Les inhibiteurs SGLT2 pour le traitement des maladies rénales chroniques : un effet majeur, au-delà du diabète !

Fabie Oguz, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul, Johann Morelle

INTRODUCTION

Les maladies rénales chroniques représentent un problème de santé publique majeur. Ces maladies affectent 800 millions de personnes dans le monde (10% de la population mondiale) et sont responsables d'un excès de mortalité et d'une augmentation des événements cardiovasculaires, indépendamment des facteurs de risque dits traditionnels. Elles comportent également un risque de progression vers l'insuffisance rénale dite terminale, qui impose le recours à la dialyse ou la transplantation rénale.

Actuellement, le traitement freinateur des maladies rénales chroniques repose sur le contrôle strict de la

pression artérielle, la réduction de la protéinurie, un contrôle glycémique adéquat, une réduction des apports alimentaires en sel, et la prise en charge adéquate des facteurs de risques cardiovasculaires. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2 ou sartans), développés dans les années 1990s, ont démontré leur capacité de réduire de 20 à 30% le risque de progression de l'insuffisance rénale, en particulier chez les patients diabétiques, avec protéinurie pathologique ou en cas d'hypertension artérielle.

Des essais cliniques randomisés récents ont montré que les inhibiteurs du co-transporteur sodium/

glucose de type 2 (iSGLT2, ou gliflozines), une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, réduisent de manière substantielle le risque cardiovasculaire et le déclin fonctionnel rénal. L'effet néphroprotecteur des gliflozines, initialement observé chez des personnes diabétiques, s'étend également aux individus souffrant de maladie rénale en l'absence de diabète. Dans un avenir proche, il est hautement probable que les iSGLT2 changeront la prise en charge et amélioreront significativement le pronostic des personnes souffrant de maladie rénale chronique, avec ou sans diabète.

INHIBITEURS SGLT2 ET BÉNÉFICES CARDIOVASCULAIRES

Les iSGLT2 agissent au niveau du tube proximal du rein en inhibant l'absorption de sodium et de glucose. Cette inhibition entraîne une glucosurie qui améliore de façon modeste le profil glycémique, mais également une élimination urinaire accrue de sodium et une perte pondérale.

Les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 ont démontré que les iSGLT2 réduisent significativement le risque d'événements cardiovasculaires et de décès chez les patients diabétiques de type 2 avec macroangiopathie avérée ou un haut risque cardiovasculaire (1). Ces études ont également suggéré un bénéfice sur les critères d'évaluation secondaires rénaux, avec une réduction du risque de progression vers la macroalbuminurie, de doublement de la créatinine, et de besoin de suppléance rénale.

INHIBITEURS SGLT2 ET NÉPHROPROTECTION

Au vu de ces résultats encourageants, deux essais cliniques randomisés contrôlés, en double aveugle et multicentriques, ont spécifiquement étudié le bénéfice néphroprotecteur des iSGLT2 (Tableau).

L'étude CREDENCE a testé l'effet protecteur de la canagliflozine *versus* placebo chez 4401 individus avec un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] 30-90 ml/min et rapport albuminurie/créatininurie [UACR] 300-5000 mg/g), déjà traités par IECA ou ARA2. Le critère d'évaluation principal était un composite d'insuffisance rénale terminale, de doublement de la créatinine sérique et de décès de cause rénale ou cardiovasculaire. L'étude a été interrompue après un suivi médian de 2.6 ans, en raison d'une réduction très significative (-30%) du risque relatif pour ce critère composite (2). Une analyse *post hoc* de CREDENCE a montré que ce bénéfice néphroprotecteur est préservé dans le sous-groupe d'individus avec une maladie rénale chronique sévère (DFGe <30 ml/min) au moment de la randomisation (3).

L'étude DAPA-CKD a étudié le bénéfice rénal de la dapagliflozine chez 4304 individus avec une maladie

rénale chronique (DFGe 25-75 ml/min/1.73m² et UACR 200-5000 mg/g) (4). Il est important de souligner que 33% des participants de DAPA-CKD ne présentaient pas de diabète, 15% avaient un DFGe <30 ml/min, et 98% recevaient un IECA ou un ARA2. Le critère de jugement principal était un composite associant une perte de DFGe de >50%, la progression vers l'insuffisance rénale terminale et un décès de cause rénale ou cardiovasculaire. Comparativement au groupe placebo, les patients ayant reçu la dapagliflozine ont présenté une réduction de 39% du risque d'atteindre ce critère composite, un bénéfice indépendant de la sévérité de l'insuffisance rénale. Concernant les critères d'évaluation secondaires, la prise de dapagliflozine était associée à une meilleure préservation de la fonction rénale (perte de DFGe >50%, -44%) ; à une réduction du besoin de suppléance rénale (-34%) ; et à un effet bénéfique cardiovasculaire dans cette population à haut risque (hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès de cause cardiovasculaire, -29%, et décès de toute cause, -31%). La tolérance de la dapagliflozine était excellente, avec une survenue d'effets secondaires comparable au groupe placebo.

Au final, DAPA-CKD est la première étude à démontrer l'effet néphroprotecteur d'un iSGLT2 à tous les stades de la maladie rénale chronique indépendamment du statut diabétique du patient. Cette classe de médicament représente donc une opportunité thérapeutique pour ralentir la progression des maladies rénales chroniques, non seulement la néphropathie diabétique mais également d'autres maladies rénales protéinuriques.

Les mécanismes par lesquels les gliflozines confèrent cette néphroprotection sont vraisemblablement multiples, notamment via une réduction de l'hypertension intraglomérulaire (résultant d'une activation du feed-back tubuloglomérulaire) et un switch dans le métabolisme énergétique des cellules rénales.

EN PRATIQUE CLINIQUE

Quatre molécules de cette classe sont disponibles en Belgique : l'empagliflozine (Jardiance® 10 et 25 mg, Boehringer Ingelheim), la canagliflozine (Invokana® 100 et 300 mg, Mundipharma), la dapagliflozine (Forxiga® 5 et 10 mg, AstraZeneca), et l'ertugliflozine (Steglatro® 5 et 15 mg, MSD).

Actuellement, les iSGLT2 sont remboursés chez les personnes avec diabète de type 2 et un DFGe >60 ml/min, et leur poursuite est autorisée tant que le DFGe est >45 ml/min. Sur base des études citées précédemment, les recommandations internationales préconisent l'initiation d'un iSGLT2 en première ligne, en combinaison avec la metformine, chez tous les patients diabétiques de type 2 qui présentent une maladie rénale chronique, avec un DFGe ≥30 ml/min, et la poursuite de ces molécules jusqu'à la mise en dialyse (5). Les critères de remboursement de ces médicaments seront amenés à être revus pour

permettre leur utilisation chez les patients avec un stade modéré (DFGe 30-59 ml/min) voire sévère (certainement 25-30 ml/min) de maladie rénale chronique, y compris en l'absence de diabète.

Le profil de tolérance de ces molécules est très bon, et les principaux effets secondaires incluent un risque accru d'infections urinaires/génitales mycotiques; d'hypovolémie qui justifie la réduction des diurétiques à l'initiation ; et d'acidocétose diabétique euglycémique. Cette dernière complication survient volontiers en cas d'hypoglycémie, de déshydratation, d'infection concomitante ou chez les patients éthyliques. En raison des effets sur l'hémodynamique glomérulaire, une diminution modérée du DFGe (et donc une augmentation du taux de créatinine) à l'initiation du traitement est classiquement observée, comme pour les IECA et les ARA2. L'effet néphroprotecteur au long cours est net malgré ce déclin initial, par ailleurs réversible. Comme dans les différentes

études, les iSGLT2 doivent être prescrits en plus d'un IECA ou d'un ARA2, en l'absence de contre-indication.

EN CONCLUSION

Outre leur impact sur l'homéostasie glucidique et les événements cardiovasculaires, les iSGLT2 ralentissent le déclin de la fonction rénale et la progression vers le besoin de dialyse ou d'une greffe de rein. Ces effets néphroprotecteurs viennent s'ajouter à ceux des IECA/ARA2 et sont observés non seulement chez les individus souffrant d'un diabète de type 2 mais également, comme l'a montré l'étude DAPA-CKD, chez les personnes avec une maladie rénale sans diabète associé. Cette nouvelle classe thérapeutique va à coup sûr révolutionner la prise en charge et le devenir des personnes avec une maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète.

Tableau 1. Essais cliniques investiguant le bénéfice rénal des iSGLT2 comme critère de jugement principal

	CREDESCENCE	DAPA-CKD
Médicament, dose	Canagliflozine, 100 mg	Dapagliflozine, 10 mg
Participants - no.	4401	4304
Diabète de type 2	100%	67%
Maladie cardiovasculaire	50%	37%
DFGe <60 ml/min/1.73 m ²	60%	90%
IECA/ARA2	100%	98%
DFGe moyen (±SD) – ml/min/1.73 m ²	56 (±18)	43 (±12)
UACR median (IQR) – mg/g	927 (463-1833)	965 (472-1903)
Suivi médian - années	2.6	2.4
Critère primaire composite	-30% ^a	-39% ^b
Critères secondaires		
Insuffisance rénale terminale, déclin DFGe, décès de cause rénale ou cardiovasculaire	-34%	-44%
Décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	-31%	-29%

a Doublement de la créatinine sérique, progression vers l'insuffisance rénale terminale et décès de cause rénale ou cardiovasculaire.

b Déclin du DFGe initial de plus de 50%, progression vers l'insuffisance rénale terminale, décès de cause rénale ou cardiovasculaire. IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé, UACR : urinary albumin-to-creatinine ratio.

RÉFÉRENCES

1. Buyschaert M, Buyschaert B, Paris I, Medina JL, Bergman M, Preumont V. Nouveaux traitements du diabète de type 2 : de leur sécurité/bénéfice cardiovasculaire à la néphroprotection. *Louvain Med* 2020; 139: 2-10.
2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
3. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, Agarwal R, Cannon CP, Capuano G, *et al.* Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec 7;15(12):1705-1714. doi: 10.2215/CJN.10140620.
4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, *et al.* ; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
5. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, *et al.* Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98:839-848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.



PIXELS



Nicolas Zdanowicz

Adolescence et santé



Les adultes ont toujours été ambivalents par rapport aux adolescents. Ils les imaginent capables du meilleur comme du pire et tiennent sur eux de grands discours dont les arguments ne cessent de s'inverser... Fous ou génies ? Enfants de chœur ou délinquants en puissance ? De la psychanalyse à la médecine, en passant par la psychologie ou la politique, toutes les théories échouent à objectiver cette période charnière de la vie.

Cet échec à dire l'adolescence n'est pourtant pas une fatalité.

En questionnant les limites de nos discours, il rend possible la compréhension du phénomène.

Si cet ouvrage n'a pas la prétention de délivrer une vérité aux contours immuables, il entend tout de même tracer une frontière entre ce qui peut être considéré comme « normal » ou pas chez le jeune, et tente de comprendre jusqu'où le jeune est en santé dans des domaines tels que l'alimentation, la sexualité, l'amour, les addictions, la liberté, la mort, la violence... Les comportements de nos adolescents ont beau évoluer au fil du temps, ils n'en restent pas moins structurés autour des mêmes grandes problématiques.

Nicolas Zdanowicz est chef du service de psychosomatique au CHU Namur-Godinne et professeur de psychiatrie de l'adolescent et du jeune adulte en faculté de médecine à l'UCLouvain. Il a publié de nombreux articles et chapitres de livres. Avec Pierre Schepens, il a publié dans la même collection *Tous fous ou la psychiatrie 5.0*.

www.editions-academia.be - ISBN : 978-2-8061-0578-3 - 16,50 €

INNOVATIONS 2020 EN PNEUMOLOGIE

Le poumon aigu de la COVID-19 et au-delà

En 2020, la COVID-19 a mobilisé la pneumologie aux côtés de nos collègues infectiologues, urgentistes et intensivistes dans un effort concerté, notamment pour établir un consensus de prise en charge de cette maladie infectieuse et inflammatoire aux Cliniques universitaires Saint-Luc. L'équipe de kinésithérapie s'est mobilisée dès les premières heures de cette pandémie pour appliquer des soins respiratoires optimaux à ces patients. Des travaux originaux et l'expérience « de terrain » de nos médecins et kinésithérapeutes ont permis de clarifier des questions essentielles, notamment quant à la meilleure interface pour délivrer une oxygénothérapie à haut débit et l'intérêt d'une pression positive par CPAP pour traiter les nombreux patients présentant une pneumonie à SARS-CoV-2 sévèrement hypoxémiant, ainsi que définir le système le plus approprié d'aérosolthérapie dans ce contexte pandémique.

Cette pandémie a aussi défié le suivi des patients avec maladie respiratoire chronique en imposant des méthodes alternatives, notamment de téléconsultations, surtout lors de la première vague. L'année 2020 a toutefois aussi vu l'arrivée en Europe (EMA) des thérapies ciblées de la mucoviscidose, le développement de formes auto-injectables de biologiques dans l'asthme sévère de type 2, ainsi que la prise en charge multidisciplinaire de cas en augmentation constante de pathologies interstitielles diffuses. Notre service s'est également distingué par des études originales de la COVID-19 au sein de cohortes de patients respiratoires (mucoviscidose, asthme sévère) et en mettant en lumière un mécanisme du vieillissement impliqué dans certaines formes génétiques de fibrose pulmonaire et régulant la longueur des télomères, comme facteur de risque de gravité en cas de COVID-19. Enfin, le cancer du poumon reste malheureusement en tête de liste des « serial killers », mais cette sombre statistique devrait évoluer grâce à l'amplification des progrès de la biologie moléculaire qui permet aujourd'hui – et permettra encore davantage demain – une médecine personnalisée de ce cancer.

Ces activités cliniques et de recherche de transfert témoignent de la volonté de la pneumologie d'œuvrer au chevet du patient pour lui prodiguer les soins spécifiques les plus adéquats, en phase avec les missions d'un hôpital académique incluant une contribution active à l'évolution des connaissances médicales et scientifiques dans ce domaine au cœur des actualités 2020.

Charles Pilette, Grégory Reyckler, Nicolas Audag, Anne-Claire Latiers, Stéphanie Quennery, William Poncin, Gimbada Mwenge, Giuseppe Liistro, Charlotte Smetcoren, Frank Aboubakar, Sophie Gohy, Silvia Berardis, Antoine Froidure

MOTS-CLÉS ► SARS-CoV-2, COVID-19, maladies respiratoires chroniques, cancer bronchique, thérapies ciblées, revalidation respiratoire, ventilation à pression positive, oxygénothérapie à haut débit

Acute respiratory distress in relation to COVID-19 and beyond

In 2020, COVID-19 mobilized pulmonology experts along with other colleagues specializing in infectious diseases, emergency physicians, as well as intensivists. This occurred within a concerted effort, especially with the aim to reach a consensus in managing the infectious and inflammatory diseases at *Cliniques Universitaires Saint-Luc*. The physiotherapy team was mobilized from the very first hours of the pandemic; they were indeed involved in optimizing respiratory care for these patients. Original work and the "field" experience of our physicians and physiotherapists turned out to be instrumental in clarifying essential concerns. These latter included the best interface for delivering high-flow oxygen therapy, as well as the usefulness of supplying positive pressure continuous positive airway pressure (CPAP) to numerous patients with severely hypoxemic SARS-CoV-2 pneumonia, in addition to defining the most appropriate aerosol therapy in this pandemic context.

The follow-up of chronic respiratory disease-affected patients represented another challenge. Indeed, we were obliged to implement alternative methods, including teleconsultations, which particularly applied to the first COVID-19 wave. Nevertheless, the year 2020 witnessed the arrival on the European market of targeted cystic fibrosis therapies as well as self-injectable biologics for severe Type 2 asthma, along with the multidisciplinary management of the ever-increasing number of cases suffering from diffuse interstitial pathologies. Notably, our department distinguished itself through original COVID-19 studies that were conducted in respiratory disease (cystic fibrosis, severe asthma patients) patient cohorts. Another distinctive feature pertaining to our department was the shedding light on the aging mechanisms involved in certain genetic pulmonary fibrosis forms, as well as on telomere length regulation, the latter being a risk factor for COVID-19 severity. Lastly, while lung cancers remain at the top of the "serial killer" list, these gloomy statistics are likely to change in the near future, owing to the progress made in molecular biology. This progress enables us today, and will do it even more tomorrow, to initiate and implement a personalized medicine management for certain cancer types.

These clinical and research transfer activities clearly demonstrate the pulmonologists' desire to work at the patient's bedside, in an effort to offer him the most appropriate specific care, in line with our academic hospital's missions. This latter includes an active contribution to further developing medical and scientific knowledge in this field. Notably, this issue is at the heart of the 2020 news.

KEY WORDS

Pneumonia to SARS-CoV-2 pneumonia, chronic respiratory diseases, lung cancer, targeted therapies, pulmonary rehabilitation, positive pressure ventilation, high-flow oxygenotherapy

CORRESPONDANCE

Pr. Charles Pilette
Cliniques universitaires Saint-Luc
Pneumologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

SOMMAIRE

Impact de la pandémie de COVID-19 sur l'aérosolthérapie
Grégory Reyckler, Nicolas Audag, Anne-Claire Latiers, Stéphanie Quennery
Effet collatéral de la pandémie de COVID-19 : coup de projecteur sur un outil artisanal décrit il y a 20 ans
William Poncin
SARS-CoV-2 et SAOS : effet protecteur de la CPAP chez les patients SAOS ayant une bonne compliance
Gimbada Mwenge, Giuseppe Liistro, Charlotte Smetcoren
Le cancer du poumon : un modèle de médecine personnalisée en oncologie clinique
Frank Aboubakar
Nouveautés dans le domaine de la mucoviscidose : traitements et pandémie COVID-19
Sophie Gohy, Silvia Berardis
L'asthme sévère en 2020 : à l'aube du dupilumab
Charles Pilette
Pneumopathies infiltrantes diffuses – nouveautés 2020
Antoine Froidure

Impact de la pandémie de COVID-19 sur l'aérosolthérapie

Grégory Reychler, PT PhD, Nicolas Audag, PT, Anne-Claire Latiers, PT, Stéphanie Quennery, Pharm

Cette pandémie a considérablement modifié le paysage de nombreux patients et ceux ayant besoin de nébulisations n'y ont pas échappé.

Rapidement, une transmission aéroportée a été suspectée en lien avec le SARS-CoV-2. Pour réduire le risque de transmission du virus, des recommandations visant à réduire voire proscrire la nébulisation de substances médicamenteuses au profit du recours aux aérosol-doseurs ont été établies dès le début de l'épidémie. Leur rationnel reposait sur le risque d'exposition des muqueuses et des yeux des soignants aux particules émises par le patient durant la séance de nébulisation ou par le nébuliseur en lui-même.

Les nébuliseurs de patients ont été depuis longtemps démontrés comme étant contaminés par différents germes, probablement par le patient et par son environnement mais aussi par l'entourage ou le personnel soignant. Dès lors, il a semblé logique d'imaginer que ce matériel puisse également être contaminé par le SARS-CoV2 et devenir vecteur de transmission. A ce jour, aucune donnée cependant n'a permis de vérifier cette hypothèse bien que cette dernière puisse être étayée par la stabilité observée du SARS-CoV2 sur le plastic pendant 3 jours

(1). L'aérosol émis lors de la nébulisation pouvaient donc être chargé en virus et le transmettre par la dispersion démontrée des particules. Lors de l'épidémie de SARS-CoV1, l'aérosolisation de salbutamol avait d'ailleurs été associée à une contamination massive dans un hôpital de Hong Kong (2). Cette dispersion des particules est d'autant plus importante que la maladie est sévère au niveau respiratoire (3) ce qui renforçait son importance en milieu hospitalier. Comme la simple respiration d'une personne infectée suffit à la propagation de la COVID-19 le recours aux gestes barrière s'est imposé dès le début de l'épidémie. La toux qui peut être provoquée par la nébulisation devenait un facteur aggravant cette transmission. Le risque de contamination lié à cette modalité thérapeutique est accentué par la stabilité démontrée du SARS-CoV2 dans un aérosol durant 3h (1). En se basant sur ce qui précède, aux cliniques et grâce à la rapidité d'action de la pharmacie, il a été décidé dès le mois de mars de remplacer les nébulisations classiques par des aérosol-doseurs pressurisés ou par la nébulisation moyennant un nébuliseur muni de filtre sur la branche expiratoire lorsque ceci n'était pas possible.

RÉFÉRENCES

1. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382:1564-1567.
2. Wong RS, Hui DS. Index patient and SARS outbreak in Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:339-341.
3. Hui DS, Chow BK, Chu LCY, *et al.* Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer. *Chest.* 2009;135:648-654.

Effet collatéral de la pandémie de COVID-19 : coup de projecteur sur un outil artisanal décrit il y a 20 ans

William Poncin, PT PhD

Bien que l'oxygène soit utilisé à des fins médicales depuis plus de 100 ans (1) et qu'il figure sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS depuis 1980 (2), son approvisionnement demeure inadéquat dans certaines régions du monde, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. En 2015, la Commission de la Chirurgie Mondiale du journal « The Lancet » rapporte que 24% des hôpitaux des pays à faible revenu manquent d'oxygène et que 70% des blocs opératoires subsahariens ne disposent pas d'oxymètres de pouls (3). Tout événement

inattendu qui augmenterait fortement la demande en oxygène débordera mécaniquement le système lacunaire d'approvisionnement en oxygène de ces régions.

La catastrophe est donc inexorablement annoncée le 11 mars 2020, le jour où la propagation de la nouvelle maladie à coronavirus (COVID-19) est telle que l'OMS la qualifie de pandémie. La demande d'oxygène médical flambe pour subvenir au besoin des patients hypoxémiques affectés massivement. En Chine, en Europe et en Amérique du Nord, les hôpitaux ont réussi à faire face à l'ampleur inédite

de la demande en oxygène, bien que l'apogée des pics infectieux ait mis à rude épreuve les systèmes modernes de (ré)approvisionnement de ce gaz (4). Les maisons de repos, moins bien pourvues en équipements médicaux, ont en revanche souffert de pénuries substantielles d'oxygène (5, 6), tout comme les pays à revenus faibles et intermédiaires (4). A titre d'exemple, les données des services hospitaliers du Malawi ont montré que 89% des patients hypoxémiques ($SpO_2 < 90\%$) ne recevaient pas d'oxygène (7).

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, en réponse à cette demande accrue, un système conçu il y a une vingtaine d'années a surgit des placards : le Double-Trunk Mask (DTM). Il s'agit simplement d'un masque d'aérosol auquel sont intégrés, dans les trous latéraux, deux tubulures annelées de 15 cm de long et de 22 mm de diamètre (8). En positionnant ce montage au-dessus du moyen d'administration classique d'oxygène du patient, les canules nasales, l'oxygène non consommé par le patient (à cause des phases expiratoires, d'une respiration buccale ou d'une respiration superficielle) est séquestré dans le système avant d'être restitué au patient à chaque inspiration. C'est pourquoi le DTM agit comme un véritable « booster » d'oxygène : pour un débit inchangé en oxygène, l'ajout du DTM augmente la PaO_2 (8, 9).

Dans le même ordre d'idées, le DTM peut être utilisé pour réduire le débit d'oxygène tout en conservant un objectif de SpO_2 donné. Une publication récente a effectivement montré que le DTM permettait d'économiser 50% d'oxygène en moyenne chez le patient COVID-19 hospitalisé dans les unités des soins hors soins intensifs (10). Il s'agit donc d'une économie substantielle qui pourrait s'avérer cruciale dans toute situation où les gaz médicaux sont une denrée rare. D'autres avantages pragmatiques sont associés à cet outil : il n'est pas breveté et se construit aisément à l'aide de consommables bons marchés et largement accessibles dans de nombreux établissements de soin.

Cette crise sanitaire sans précédent aura mis en évidence la fragilité des systèmes d'approvisionnement en oxygène dans différents pays, tous revenus confondus, y compris la Belgique (11). Elle nous oblige à requestionner la manière dont nous abordons cette thérapie essentielle, tenue pour acquise en Europe. C'est l'effet collatéral positif de la pandémie. Elle aura au moins contribué à mettre sous les projecteurs un simple dispositif d'oxygénation déjà accessible en presque tout lieu et qui était quasi inconnu jusqu'alors.

RÉFÉRENCES

1. Duke T, Graham SM, Cherian MN, Ginsburg AS, English M, Howie S, *et al.* Oxygen is an essential medicine: a call for international action. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14: 1362-1368.
2. The WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. The Selection and Use of Essential Medicines - TRS - 641. 1980. Available from: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines>.
3. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, *et al.* Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet.* 2015; 386: 569-624.
4. Smith L, Baker T, Demombynes G, Yadav P. COVID-19 and Oxygen: Selecting Supply Options in LMICs that Balance Immediate Needs with Long-Term Cost-Effectiveness. Center for Global Development. 2020. Available from: <https://www.cgdev.org/publication/covid-19-and-oxygen-selecting-supply-options-lmics-balance-immediate-needs-long-term>.
5. Trabucchi M, De Leo D. Nursing homes or besieged castles: COVID-19 in northern Italy. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 387-388.
6. Dendooven L. Manque d'oxygène: maisons de repos et urgences en état d'asphyxie, un nouveau masque à la rescousse. *Radio-télévision belge de la Communauté française (RTBF);* 2020.
7. Baker T, Schell CO, Petersen DB, Sawe H, Khalid K, Mndolo S, *et al.* Essential care of critical illness must not be forgotten in the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395: 1253-1254.
8. Duprez F, Bruyneel A, Machayekhi S, Droguet M, Bouckaert Y, Brimiouille S, *et al.* The Double-Trunk Mask Improves Oxygenation During High-Flow Nasal Cannula Therapy for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Respir Care.* 2019; 64: 908-914.
9. Duprez F, Cocu S, Legrand A, Brimiouille S, Mashayekhi S, Bodur G, *et al.* Improvement of arterial oxygenation using the double trunk mask above low flow nasal cannula: a pilot study. *J Clin Monit Comput.* 2020.
10. Poncin W, Baudet L, Reyckler G, Duprez F, Liistro G, Belkhir L, *et al.* Impact of an Improvised System on Preserving Oxygen Supplies in Patients With COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2020.
11. Coronavirus : mesures prises par l'AFMPS et les partenaires concernés pour continuer à garantir l'approvisionnement en oxygène. Available from: https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_mesures_prises_par_lafmps_et_les_partenaires_concernes_pour_continuer_a_garantir.

Gimbada Mwenge, MD PhD, Giuseppe Liistro, MD PhD, Charlotte Smetcoren, MD

Les patients ayant une atteinte respiratoire sévère liée au SARS-CoV-2 partagent des facteurs de risques communs avec ceux atteints de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) (Obésité, maladies cardiovasculaires, hypertension, diabète, âge et sexe masculin). Des preuves associant le SAOS et la gravité de l'atteinte par le COVID 19 sont apportées dans des études récentes (1,2). Celles-ci révèlent que le SAOS serait un facteur prédisposant indépendant de mortalité à 7 jours et d'atteinte sévère (admission en soins intensifs, de ventilation mécanique et d'hospitalisation) (OR :1,79-OR 2.65 respectivement). À âge comparable, les patients atteints de SAOS seraient 8 fois plus à risque d'avoir une atteinte sévère (3). En effet, en raison de l'hypoxie intermittente et de la privation de sommeil, le SAOS non traité serait responsable de la production de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-6 et -17 et TNF alpha (4). De plus, la dysrégulation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone retrouvée dans le SAOS constitue un lien potentiel supplémentaire dans la pénétration du virus via les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)-2(5). Cependant, au début de l'épidémie de COVID 19, certains auteurs ont suggéré que les patients traités par CPAP devraient interrompre leur traitement en raison du risque d'aérosolisation du virus (6). En effet, les fuites intentionnelles du masque et les débits d'air élevés délivrés par l'appareil pourraient contribuer à la propagation du virus dans l'environnement du patient et donc à l'exposition de son entourage (6). Cependant, nous avons constaté que le traitement par CPAP ou par ventilation non invasive, souvent associé à l'oxygénothérapie, s'est avéré efficace lorsque les critères d'intubation endo-trachéale n'étaient pas encore réunis (7). Par ailleurs, il a été démontré que le traitement par CPAP réduit la morbi-mortalité liée au SAOS chez les patients ayant une bonne observance à ce traitement (ref?).

Nous souhaitons faire part de nos observations chez deux patients atteints de SAOS sévère (AHI 78.1/h et 55 /h) et

d'hypertension artérielle traitée, âgés de 40 et 45 ans. Ces patients se sont présentés en salle d'urgence avec des signes cliniques modérés, l'absence d'hypoxémie à l'air ambiant et sont donc retournés au domicile. La PCR s'est révélée positive au SARS-CoV-2.

Néanmoins, chez les deux patients, l'imagerie thoracique a montré des images de verre dépoli, de sorte qu'un diagnostic de pneumonie COVID19 devait être retenu chez eux. Les patients avaient tous deux présenté de la fièvre et ils avaient poursuivi leur traitement de CPAP à domicile pendant l'infection par COVID 19 avec une compliance moyenne de plus de 6 heures/nuit. Un des patients a signalé une dyspnée majeure, qui a été soulagée par l'utilisation de la CPAP. Ces observations nous mènent à penser qu'il serait utile de suggérer la poursuite du traitement par CPAP chez les patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil pendant une infection par le SRAS-CoV-2. Notons également que chez des patients hospitalisés, ayant bénéficié d'un traitement par CPAP avec une adaptation de la fuite intentionnelle, ainsi que l'ajout d'un filtre HEPA, aucune propagation de virus n'a été signalée (8). En outre, la CPAP pourrait soulager la dyspnée, et diminuer le risque d'une évolution péjorative chez ces patients à risque d'insuffisance respiratoire sévère et de décès.

Nous pensons que, malgré leur vulnérabilité, les patients atteints de SAOS traités pourraient être protégés par la pression positive générée par la CPAP, en maintenant leurs espaces alvéolaires ouverts et en favorisant un meilleur échange gazeux. D'autant plus, la CPAP s'est avérée efficace dans le traitement de l'insuffisance respiratoire dans le cas de COVID19 lorsqu'elle est combinée à l'oxygénothérapie. Nous pensons donc que des recommandations devraient être faites pour s'assurer que les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil puissent poursuivre leur traitement, tout en prévoyant des mesures efficaces pour protéger leur entourage.

RÉFÉRENCES

1. Cade BE, Dashti HS, Hassan SM, Redline S, Karlson EW. Sleep Apnea and COVID-19 Mortality and Hospitalization.. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ; 202(10): 1462-1464.
2. Bertrand Carious, CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study *Diabetologia*. 2020; 63(8): 1500-1515.
3. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep Breath*. 2020; S29:1-3.
4. Salles C, Mascarenhas Barbosa H. COVID-19 and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(9):1647.
5. Ekiz T, İnönü Köseoğlu H, Pazarlı AC, Ekiz T, et al. Obstructive sleep apnea, renin-angiotensin system, and COVID-19: possible interactions. *J Clin Sleep Med*. 2020 Aug 15;16(8):1403-1404. doi: 10.5664/jcsm.8576.
6. Barker J, Oyefeso O, Koeckerling D, Mudalige NL, Pan D. COVID-19: community CPAP and NIV should be stopped unless medically necessary to support life. *Thorax*. 2020;75(5):367.
7. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19 - German Respiratory Society. *Pneumologie*. 2020 ;74(6):337-357.

8. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffee AQ, *et al.* The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Glob Infect Dis.* 2020 ;12(2): 47–93.
9. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, *et al.* Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study *Eur Respir. J.* 56(2).

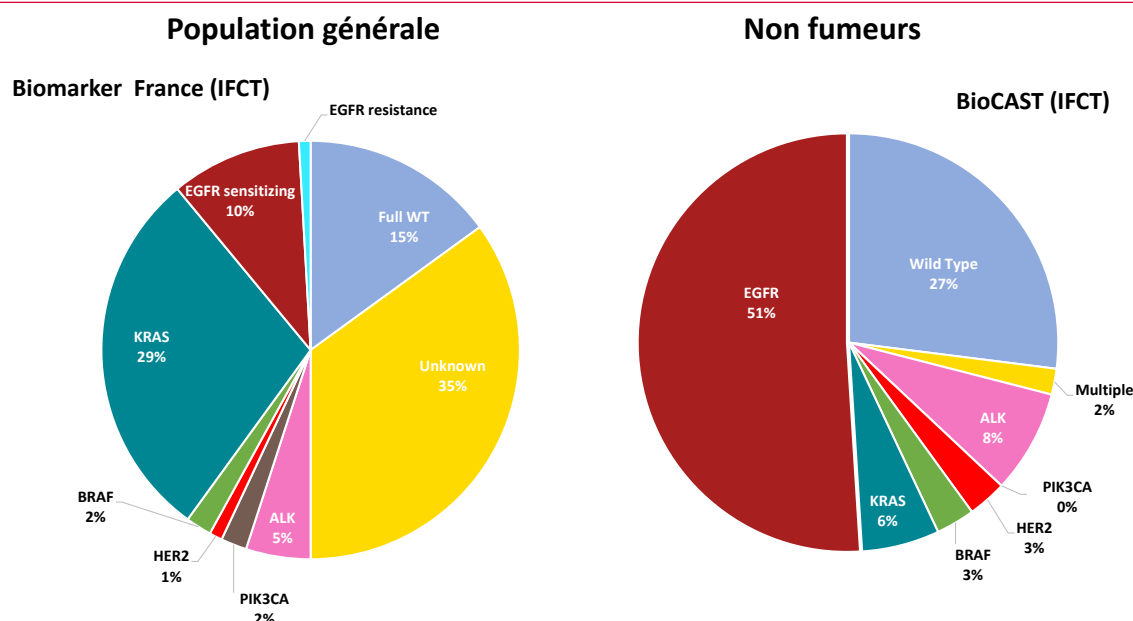
Le cancer du poumon : un modèle de médecine personnalisée en oncologie clinique

Frank Aboubakar, MD PhD

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité par cancer dans le monde avec respectivement 2,093 millions de nouveaux diagnostics et 1,7 million de décès chaque année (1). Jusqu'aux années 2004, le cancer du poumon était subdivisé en deux entités selon l'aspect des cellules tumorales au microscope (i.e. l'histologie) (2) : le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) représentant respectivement 85% et 15% des cancers du poumon (3). Le changement de paradigme et les avancées thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du poumon est concomitante au développement et à la démocratisation des techniques de biologie moléculaire en l'occurrence les techniques de séquençage de haut débit des acides nucléiques (*next generation sequencing*, NGS). L'identification en 2004 des mutations

activatrices du gène de l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) dans le cancer du poumon signe le passage de l'ère « histologique » à l'ère « moléculaire » du CBNPC (2). La classification moléculaire du CBNPC va s'amplifier avec l'identification du réarrangement du gène *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) en 2007, la fusion du gène *c-ros oncogène 1* (ROS1) et *ret proto-oncogène* (RET) en 2012 (Figure 1). Plus récemment, l'identification de la mutation du gène *B-Raf proto-oncogène* (BRAF V600E) localisée sur le codon 600 et aboutit à la substitution de l'acide aminé valine (V) en acide aminé glutamate (E), l'amplification du gène EGFR-2 (HER-2) connue dans le cancer du sein, l'amplification et la mutation de l'exon 14 du gène *MET* et enfin la fusion du gène *neurotrophic tyrosine receptor kinase* (NTRK) sont venu compléter la classification moléculaire des CBNPC.

Figure 1. Altérations moléculaires du CBNPC: EGFR= epidermal growth factor; KRAS=Kirsten rat sarcoma viral oncogene; ALK=anaplastic lymphoma kinase; BRAF=B-Raf (Rapidly accelerated fibrosarcoma) proto-oncogene; Her-2=Human epidermal growth factor receptor 2; PIK3C



Toutes ces anomalies génétiques sont acquises par les cellules épithéliales bronchiques et donnent par conséquent un avantage prolifératif qui sont à l'origine de ce type de cancer du poumon. Ces anomalies moléculaires ne sont donc pas transmissibles à la descendance car elles ont spécifiques des cellules cancéreuses. L'autre point commun de ces anomalies génétiques est que chacune d'elles code pour une protéine kinase constitutivement active qui est à l'origine du signal de prolifération excessif de la cellule cancéreuse. Ces anomalies moléculaires sont exclusives, la présence d'une anomalie exclue les autres au diagnostic. Chacune de ces anomalies génétiques a fait l'objet du développement de petites molécules, qui s'administrent *per os* et qui cible spécifiquement chaque anomalie moléculaire. On appelle ce type de traitement, une thérapie ciblée car elle dirigée spécifiquement contre les cellules tumorales présentant un anomalie

moléculaire spécifique comme une clé (thérapie ciblée) dirigée vers une serrure (cellule tumorale). Ces anomalies moléculaires surviennent essentiellement chez les patients non-fumeurs. 70% des CBNPC du non-fumeur vont présenter une de ces anomalies moléculaires (4). Alors que ces dernières ne représentent que 30% de tous CBNPC métastatiques en général peu importe le statu tabagique (5) (Figure 1). Les thérapies ciblées en plus d'offrir une option thérapeutique supplémentaire, sont plus efficaces en termes de taux de réponse objective, de survie sans progression et surtout avec une moindre toxicité en comparaison aux chimiothérapies standards à base de sels de platine (6). Ces thérapies ciblées sont ainsi devenues le traitement standard de première ligne des CBNPC métastatiques présentant une mutation activatrice de l'EGFR (Figure 2), un réarrangement ALK (Figure 3), ROS1, ou NTRK.

Figure 2. CBNPC EGFR muté métastatique : comparaison des traitements de première ligne en termes de survie sans progression et taux de réponses objectives (TRO). Erlotinib, Gefitinib inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR de première génération. Afatinib, Icotinib, Dacomitinib ITK anti-EGFR de deuxième génération. Osimertinib ITK anti EGFR de troisième génération. Schéma adapté de Recondo et al.(6). NC : Non communiqué

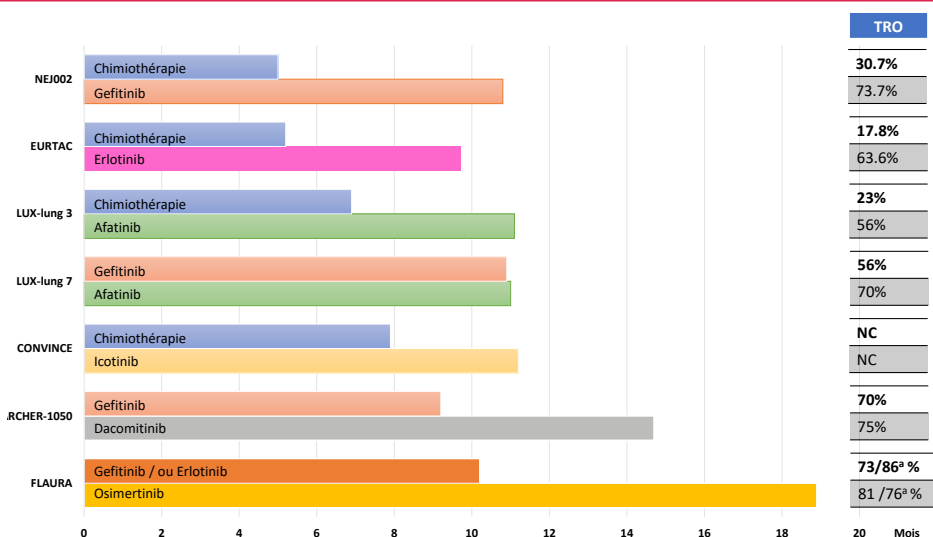
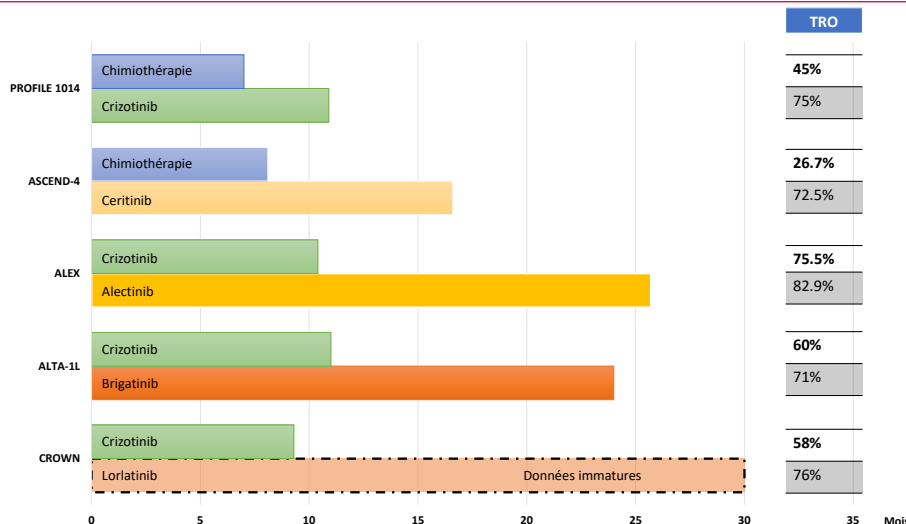


Figure 3. CBNPC avec réarrangement ALK métastatique : comparaison des traitements de première ligne en termes de survie sans progression et taux de réponses objectives (TRO). Crizotinib inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti ALK de première génération, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib ITK anti-ALK de deuxième génération. Lorlatinib ITK anti ALK de troisième génération. Schéma adapté de Recondo et al.(6)



Le cancer du poumon est devenu le fer de lance de la médecine personnalisée et de précision en oncologie. La caractérisation spécifique de sous-groupes moléculaires par NGS est indispensable. Elle est définie par la présence, dans le tissu tumoral, d'une anomalie oncogénique qui prédit de l'efficacité aux inhibiteurs de kinase spécifiques. Par ailleurs, l'immunothérapie par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti PD-L1 et anti PD-1) a une faible efficacité dans le CBNPC porteurs d'une anomalie moléculaire ciblable (7). D'autres anomalies moléculaires telles que la combinaison d'une mutation Serine/threonine kinase 11 (STK11) et Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) en plus de signer l'agressivité d'un CBNPC est aussi associée à l'absence d'efficacité des anti PD-L1/PD-1 (8). La mutation KRAS G12C, localisée sur le codon 12 et aboutit à la substitution de l'acide aminé glycine(G) en acide aminé cystéine (C) a récemment bénéficiée du développement de petites molécules orales qui ciblent cette mutation en créant un pont disulfure avec la cystéine du codon 12 de la protéine KRAS inhibant ainsi son activité. Cette mutation KRAS G12C représente 46% des mutations KRAS dans le poumon (9). Des études cliniques de phase précoce ont

donné de résultats encourageants (10) actuellement en cours d'évaluation dans des études de phase 3 en deuxième ligne dans les CBNPC porteurs de cette mutation.

Étant donné la grande efficacité et la bonne tolérance clinique de ces thérapies ciblées en première ligne des CBNPC métastatiques, ils sont actuellement en cours d'évaluation en adjuvant (après une chirurgie des maladies localisées) pour chaque anomalie moléculaire afin d'améliorer le taux de guérison et de survie globale. L'étude ADAURA est un essai randomisé de phase III en double aveugle, qui a inclus 682 CBNPC avec une mutation EGFR (délétion exon 19 ou mutation exon 21) de stade IB, II et IIIA opérés. Les patients prenaient de l'osimertinib 80 mg/jour ou un placebo. Au final, avec une réduction de 80% du risque de récurrence à 2 ans en faveur de l'osimertinib (11), la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorisée l'usage de l'osimertinib le 18 décembre 2020 dans cette indication malgré l'absence des données de survie. L'essor des NGS et l'évolution sans cesse croissante de leur sensibilité va dans le futur permettre de détecter avant le scanner les récurrences et l'échappement au traitement, afin d'affiner nos stratégies thérapeutiques dans le futur proche.

RÉFÉRENCES

1. Bray, F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J Clin*. 2018. 68(6): p. 394-424.
2. Travis, W.D, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015. 10(9): 1243-1260.
3. Houston, KA, et al. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004-2009. *Lung Cancer*. 2014. 86(1): 22-8.
4. Couraud, S, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 2015. 45(5): 1403-14.
5. Barlesi, F, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016. 387(10026): p. 1415-1426.
6. Recondo, G, et al. Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first-generation or next-generation TKI? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018.
7. Mazieres, J, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019.
8. Della Corte, CM, Byers LA. Evading the STING: LKB1 Loss Leads to STING Silencing and Immune Escape in KRAS-Mutant Lung Cancers. *Cancer Discov*. 2019. 9(1): p. 16-18.
9. Moore, AR, et al. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nature Rev Drug Discov*. 2020. 19(8): p. 533-552.
10. Hong, D.S, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020. 383(13): p. 1207-1217.
11. Wu, YL, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020. 383(18): p. 1711-1723.

En février 2016, un traitement fondamental de la mucoviscidose était remboursé pour la première fois en Belgique. L'Ivacaftor agit sur la protéine CFTR, déficiente dans cette maladie. CFTR est un canal à anions, principalement à chlorures, situé au pôle apical des cellules épithéliales. Il participe notamment à l'hydratation correcte des muqueuses. L'Ivacaftor augmente la probabilité d'ouverture du canal, ce qui lui permet de fonctionner correctement. Malheureusement, bien que ce traitement soit très efficace (VEMS + 10%), il est réservé aux patients ayant une mutation de classe 3, ce qui représente seulement 4% des patients belges atteints de mucoviscidose (1). Depuis 11/2019, est approuvé par la FDA (et par l'EMA en 2020), l'association d'Ivacaftor, de Tezacaftor et d'Elexacaftor qui est plus efficace encore (VEMS + 14%) et qui concerne 87 % des patients belges dans le registre 2018 (2, 3). En Belgique, il n'est malheureusement pas encore remboursé, notamment vu le coût prohibitif. L'espérance de vie de nos patients va clairement augmenter dans le futur et tous les patients attendent ce médicament avec beaucoup d'espoir et d'impatience, en espérant que les négociations entre le gouvernement et la firme aboutissent rapidement car des vies sont en jeu.

Concernant la pandémie à coronavirus, les patients atteints de mucoviscidose représentent un groupe à risque. Récemment publié, le taux de mortalité chez les patients non-greffés présentant une COVID-19 est de 2% (âge moyen 24 ans) et chez les transplantés pulmonaires, de 12,5% (âge moyen 38 ans) (4). D'autres facteurs de mauvais pronostic tels que l'âge, l'hypertension artérielle,

le diabète et les autres maladies respiratoires chroniques (5) (notamment la bronchopneumopathie chronique obstructive et les pathologies interstitielles diffuses) augmentent le risque de mortalité (6, 7). Dans ce contexte, à la fin de la première vague, nous avons voulu évaluer chez nos patients atteints de mucoviscidose la séroprévalence pour ce virus.

149 patients ont effectué une prise de sang pour doser les IgG et IgM anti-SARS-CoV2 et ont été contactés par téléphone pour récolter les symptômes mineurs et/ou majeurs liés à la maladie afin de détecter les cas possibles. 36 patients ont été considérés comme des cas possibles (ils n'ont pas été hospitalisés, ni testés par PCR à cette époque). Un seul des cas possibles a été hospitalisé et confirmé positif par PCR. La présence d'anticorps n'a été détectée chez aucun de ces patients. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le dosage des anticorps était de $44,1 \pm 17,4$ jours. Seulement 3 patients asymptomatiques présentaient des IgG anti-SARS-CoV-2 (8).

En conclusion, la mucoviscidose rend le diagnostic de la COVID-19 difficile car les symptômes d'exacerbation respiratoire et de la COVID-19 présentent des similitudes. La généralisation des tests PCR, non disponibles à l'époque, facilite le diagnostic actuellement. Peu de patients se sont infectés lors de la première vague, reflétant l'effet bénéfique potentiel d'un confinement précoce chez nos patients et du respect des gestes barrière (mesures de distanciation/port du masque/hygiène des mains). Le rôle de l'azithromycine reste quant à lui encore débattu.

RÉFÉRENCES

- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, *et al*; Group VXS. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1663-1672.
- Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, *et al*; Group VXS. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1809-1819.
- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, *et al*; Group VXT. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394: 1940-1948.
- McClenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, Ahern S, Burgel PR, Byrnes CA, *et al*. The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020; 19: 868-871.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180: 934-943.
- Leung JM, Niihara M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020; 56.
- Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, *et al*; Investigators IC. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202: 1656-1665.
- Berardis S, Verroken A, Veillard A, Struyf C, Gilbert M, Gruson D, Gohy S. SARS-CoV-2 seroprevalence in a Belgian cohort of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020; 19: 872-874.

L'asthme sévère représente un défi diagnostique : 24% des patients asthmatiques sont sous un traitement maximal (niveau GINA 4-5), 17% restent mal contrôlés malgré celui-ci, mais seuls 3.7% sont considérés comme ayant un asthme sévère (1). Les autres patients présentent un asthme dit difficile, dont le manque de contrôle peut être dû à différents facteurs, parfois combinés, interférant avec le contrôle de la maladie comme un diagnostic additionnel (hyperventilation, pathologie naso-sinusienne, dysfonction laryngée), une adhérence ou une technique d'inhalation incorrecte, une exposition persistante à des allergènes ou à des irritants (tabac), un reflux gastro-oesophagien, une obésité ou des problèmes psycho-sociaux. Le référencement de ces patients à partir de la première ligne constitue une étape importante à certainement améliorer dans notre pays (2) afin de limiter le recours à la corticothérapie orale (en maintenance, et/ou en cures répétées) dont les effets systémiques néfastes peuvent être majeurs à moyen terme (e.p. risque cardiovasculaire, métabolique, osseux, endocrinien, cutané et infectieux) dès une dose cumulée d'environ 1 gramme d'équivalent prednisone.

L'asthme « T2 » (avec immunopathologie de type 2) est un prototype du succès de la recherche médicale de transfert. Les biologiques ciblés sur l'interleukine (IL-5) ou son récepteur (mepolizumab et benralizumab) sont désormais disponibles sous forme auto-injectable, pour les patients affectés d'une forme confirmée sévère (ce qui requiert une prise en charge spécialisée pendant au moins 6 mois) et caractérisée par des exacerbations ou poussées aiguës et dont le trait éosinophilique prédomine (éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ à plusieurs reprises, avec typiquement polypose nasale ou hypersensibilité à l'aspirine/AINS, voire une forme syndromique comme une ABPA (3) ou une vasculite de Churg-Strauss). Les patients avec asthme sévère caractérisé par un profil inflammatoire éosinophilique ($\geq 150/\mu\text{L}$) et/ou avec un NO expiré élevé ($\geq 25\text{ppb}$) pourront également bientôt bénéficier du dupilumab (DUPIXENT). Cet anticorps humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-4, bloquant l'activité des cytokines IL-4 et IL-13 (se partageant ce récepteur) sur les cellules épithéliales (production de mucus et d'oxide nitrique) et musculaires lisses (hyperréactivité) et sur les lymphocytes T (polarisation Th2) et B (production d'IgE), est déjà utilisé par nos collègues dermatologues pour traiter la dermatite atopique sévère (4). Il offre en principe - outre son effet préventif sur les exacerbations sévères (réduites en moyenne de 50%) et d'épargne

cortisonée (5) - l'avantage d'une efficacité supérieure aux biologiques anti-IL-5(R) quant à l'amélioration de la fonction respiratoire (400 mL vs 100 à 150 mL pour les anti-IL-5(R)) et des comorbidités (polypose naso-sinusienne ainsi que dermatite atopique), indépendamment du statut fonctionnel initial ou de la dose de la corticothérapie inhalée de maintenance (6). Par contre, si l'élévation de l'éosinophilie qui est parfois observée sous ce traitement reste souvent modérée et asymptomatique, une précaution pourrait devoir s'imposer chez les patients avec phénotype initial fortement éosinophilique ($> 1.000/\mu\text{L}$) en fonction de l'évidence dans les études de surveillance à plus long terme. Il n'y a actuellement pas d'évidence clinique de précaution particulière quant à l'utilisation de ces traitements biologiques de l'asthme (anti-IgE, anti-IL-5(R), anti-IL4R) en regard du risque ou des conséquences de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les patients avec asthme sévère (7, 8).

Chez les patients avec asthme sévère mais non éligibles à un biologique (p.ex. avec phénotype pauci-exacerbateur ou pauci-inflammatoire), l'addition d'un antimuscarinique à longue durée d'action (LAMA) au traitement de fond ICS-LABA est facilitée dans notre pays depuis avril 2020 (prescription en catégorie B). Si l'avènement de la trithérapie inhalée ICS-LABA-LAMA dans un même inhalateur représente une avancée pour les patients avec BPCO sévère compliquée d'exacerbations fréquentes, son introduction dans l'asthme doit se faire de manière ciblée, en tenant compte d'un bénéfice beaucoup plus modeste des LAMA dans l'asthme (essentiellement significatif en terme d'amélioration fonctionnelle respiratoire) et que la corticothérapie inhalée (et sa posologie titrée) reste la pierre angulaire du traitement de cette maladie. L'intérêt le plus évident des LAMA dans l'asthme est le chevauchement avec une BPCO (9), c'est-à-dire d'un trouble ventilatoire obstructif fixé.

L'année 2020 et sa pandémie COVID-19 aura illustré les défis de la prise en charge de l'asthme, à savoir l'aspect crucial de l'interaction entre acteurs des soins (e.a. médecin généraliste et spécialiste), la prise en charge et le traitement « énergique » des cofacteurs et comorbidités influençant son contrôle, ainsi que la décision - pour une minorité de patients bien sélectionnés, avec maladie sévère - de traitement biologique dont l'administration est désormais facilitée (pour la plupart) par des stylos auto-injecteurs.

RÉFÉRENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA), <https://ginasthma.org/> dernier accès le 31/01/2020.
2. Cataldo D, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C, Schleich F, Ninane V, Hanon S. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma*. 2020 Jan 11:1-11. doi: 10.1080/02770903.2019.1705335. Online ahead of print.
3. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, Vandenplas O, Halloy JL, Michils A, *et al.* Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: Report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jul-Aug;8(7):2412-2413.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.023. Epub 2020 Apr 5.
4. Cheraghlou S, Cohen JM, Cheraghlou S, *et al.* Early Adoption of Dupilumab in the Medicare Population in 2017. *Yale J Biol Med*. 2020 Dec 29;93(5):675-677.
5. Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, *et al.* J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Feb;8(2):516-526. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.050. Epub 2019 Sep 12. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. PMID: 31521831 Free article.
6. Pavord ID, Siddiqui S, Papi A, Corren J, Sher LD, Bardoin P, *et al.* Dupilumab Efficacy in Patients Stratified by Baseline Treatment Intensity and Lung Function. *J Asthma Allergy*. 2020 Dec 16;13:701-711.
7. Hanon S, Brusselle G, Deschamphelire M, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C *et al.* COVID-19 and biologics in severe asthma: data from the Belgian Severe AsthmaRegistry. *Eur Respir J*. 2020 Oct 22;56(6):2002857. doi: 10.1183/13993003.02857-2020. Online ahead of print.
8. Bhalla A, Mukherjee M, Radford K, Nazy I, Kjarsgaard M, Bowdish DME, *et al.* Dupilumab, severe asthma airway responses, and SARS-CoV-2 serology. *Allergy*. 2020 Aug 6:10.1111/all.14534. doi: 10.1111/all.14534. Online ahead of print.
9. Kaplan A, FitzGerald JM, Buhl R, Vogelberg C, Hamelmann E, Kaplan A, *et al.* Comparing LAMA with LABA and LTRA as add-on therapies in primary care asthma management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020 Nov 11;30(1):50. doi: 10.1038/s41533-020-00205-9.
10. Graff S, Vanwynsberghe S, Brusselle G, Hanon S, Sohy C, Dupont LJ, *et al.* Chronic oral corticosteroids use and persistent eosinophilia in severe asthmatics from the Belgian severe asthma registry. *Respir Res*. 2020 Aug 12;21(1):214. doi: 10.1186/s12931-020-01460-7.

Pneumopathies infiltrantes diffuses – nouveautés 2020

Antoine Froidure, MD PhD

Le service de pneumologie des Cliniques Saint-Luc est toujours très actif dans le domaine des pneumopathies interstitielles et des fibroses pulmonaires, avec cette année encore et malgré la pandémie près de 180 nouveaux patients discutés en réunion multidisciplinaire.

À l'instar des autres domaines de la pneumologie, on assiste à une amélioration de la personnalisation des traitements des maladies interstitielles. Ainsi, le service de pneumologie des CUSL a coordonné une cohorte nationale démontrant l'intérêt du mepolizumab, un anticorps anti-IL-5 indiqué dans l'asthme sévère, comme traitement des pneumopathies chroniques idiopathiques à éosinophiles (1). Nous avons également participé à un registre européen dont le but était d'étudier l'effet des médicaments antifibrosants chez les patients souffrant de fibrose pulmonaire liée à une mutation d'un gène du complexe télomérase (2). La longueur des télomères est non seulement un facteur pronostic important des fibroses pulmonaires (3), mais également un des éléments liés à l'évolution du COVID-19, comme démontré par nos

récents travaux réalisés en collaboration avec le Professeur Anabelle Decottignies (Institut de Duve, UCLouvain) : lors de la première vague (entre le 7 avril et le 27 mai 2020), nous avons mesuré, grâce à une technique appelée FlowFISH, la longueur des télomères de 70 patients hospitalisés aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour une infection COVID-19. La taille des télomères de cette population a été comparée aux résultats d'un groupe témoin, près de 500 personnes non-atteintes de la COVID-19. Dans la cohorte des patients COVID-19, les télomères se sont avérés plus courts par rapport au groupe de référence. L'étude a aussi mis en évidence que le fait d'avoir des télomères très courts (de taille inférieure au percentile 10 pour l'âge) était associé à un risque significativement plus élevé d'admission aux soins intensifs ou de décès. Cette étude, dont les résultats ont été publiés dans le journal américain *Aging* (4), ouvre des perspectives importantes dans la compréhension des mécanismes de l'immunité vis-à-vis du coronavirus.

RÉFÉRENCES

1. Brenard E, Pilette C, Dahlqvist C, Colinet B, Schleich F, Roufosse F, Froidure A. Real-Life Study of Mepolizumab in Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia. *Lung*. 2020 Apr;198(2):355-360. doi: 10.1007/s00408-020-00336-3. Epub 2020 Feb 12.
2. 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*. 2020 Nov 19:2003198. doi: 10.1183/13993003.03198-2020. Online ahead of print.
3. Planté-Bordeneuve T, Poiré X, De Leener A, Froidure A. Fibroses pulmonaires familiales et téloméropathies. *Louvain Med*. 2019 ; *Louvain Med*. 2019; 138 (7): 431-438.
4. Froidure A, Mahieu M, Hoton D, Laterre PF, Yombi JC, Koenig S, *et al*. Short telomeres increase the risk of severe COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020 Oct 26;12(20):19911-19922. doi: 10.18632/aging.104097. Epub 2020 Oct 26.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **LIXIANA® 15 mg / 30 mg / 60 mg comprimés pelliculés.** **Composition :** Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg, 30 mg ou 60 mg edoxaban (sous forme de tosilate). **Indications/Posologie et mode d'administration :** Lixiana est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Le traitement par Lixiana peut être instauré ou poursuivi chez les patients susceptibles de nécessiter une cardioversion. Lixiana est indiqué dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min), poids faible \leq 60 kg, traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) suivants: ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole. Lixiana 15mg est disponible, mais n'est pas indiqué en monothérapie. Il n'est indiqué que dans le cadre du relais de Lixiana 30 mg par un AVK. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre: ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** **Risque hémorragique :** L'edoxaban augmente le risque de saignement et peut provoquer des saignements graves, susceptibles d'engager le pronostic vital. Comme les autres anticoagulants, Lixiana doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru de saignement. Le traitement par Lixiana doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère. L'effet anticoagulant de l'edoxaban ne peut pas être surveillé de façon fiable par des analyses biologiques standards. Il n'y a pas d'agent de réversion spécifique de l'effet anticoagulant de l'edoxaban qui soit disponible. Insuffisance rénale : Lixiana n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Références : 1. Kato ET et al. J Am Heart Assoc 2016;5(5). pii: e003432. 2. Steffel J et al. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1169–78. 3. Ruff CT et al. Am Heart J 2010; 160(4):635-641. 4. LIXIANA® Résumé des caractéristiques du produit, juillet 2020. 5. Plitt et al. Int J Cardiol. 2020 Apr 1;304:185-191

AVC : accident vasculaire cérébral ; EP : embolie pulmonaire; FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire ; TVP : thrombose veineuse profonde.

*par rapport à la warfarine bien contrôlée.

terminale ou sous dialyse. Une tendance à une diminution de l'efficacité et l'augmentation de la ClCr a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré. Chez les patients présentant une FANV et ayant une ClCr élevée, l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel. Insuffisance hépatique : Lixiana n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Lixiana doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et chez les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT $>$ 2 x LSN) ou de la bilirubine totale \geq 1,5 x LSN. **Interactions avec d'autres médicaments modifiant l'hémostasie :** L'administration concomitante de ces médicaments peut majorer le risque de saignement. Ils incluent l'acide acétylsalicylique (AAS), les antiagrégants plaquetaires (AAP) inhibiteurs des récepteurs P2Y12, les autres anti-thrombotiques, les traitements fibrinolytiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRNSA) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris de façon régulière. **Prothèses valvulaires cardiaques et sténose mitrale modérée à sévère :** Lixiana n'est pas recommandé chez ces patients. **Patients présentant une EP hémodynamiquement instables ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire :** Lixiana n'est pas recommandé en alternative à l'HNF chez ces patients. **Patients présentant un cancer évolutif :** L'efficacité et la sécurité de l'edoxaban dans le traitement et/ou la prévention des ETEV chez les patients présentant un cancer évolutif n'ont pas été établies. **Patients souffrant du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) :** Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) contenant de l'edoxaban ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un SAPL. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti bêta 2 glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un AVK. **Effets indésirables :** **Fréquent :** anémie, sensations vertigineuses, céphalées, épistaxis, douleurs abdominales, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie buccale/pharyngée, nausées, élévation de la bilirubinémie, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous-cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urétrale, hémorragie vaginale, hémorragie au site de ponction, anomalies du bilan hépatique. **Peu fréquent :** thrombopénie, hypersensibilité, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intraoculaire, autres hémorragies, hémoptysie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, urticaire, hémorragie du site opératoire. **Rare :** réaction anaphylactique, Œdème allergique, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie péricardique, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges), hémarthrose, hémorragie sous durale et hémorragie peropératoire. **Autres informations :** Uniquement sous prescription médicale. Avant de prescrire LIXIANA, consultez le résumé des caractéristiques des produits. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché :** Comprimés pelliculés de 15 mg : EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016, comprimés pelliculés de 30 mg : EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015, comprimés pelliculés de 60 mg : EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028. **Date de mise à jour du texte :** 07/2020.

	Prix public	VIPO	Actif	Supplément
LIXIANA® 15mg 10cp	32,11	5,10	8,57	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	78,05	8,00	12,10	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	250,03	9,90	15,00	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	78,05	8,00	12,10	0,00
LIXIANA® 60mg 98cp	250,03	9,90	15,00	0,00

Prix (€) : voir INAMI 01/10/2020

**LIXIANA® MONTRE
UNE RÉDUCTION
SIGNIFICATIVE DU
RISQUE DE SAIGNEMENT
MAJEUR CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE
FANV ET DE DIABÈTE*5**



**VOTRE CHOIX POUR
LE PATIENT VIEILLISSANT
AVEC FANV^{1,2,3}**

LIXIANA® 1x/j est indiqué chez les patients adultes dans⁴ :

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) après au moins 5 jours d'anticoagulant parentéral.
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP après au moins 5 jours d'anticoagulant parentéral.

INNOVATIONS 2020 EN PSYCHIATRIE INFANTO-JUVÉNILE

La crise liée au COVID-19 s'est révélée particulièrement confrontante en ce qui concerne la santé mentale des enfants et des adolescents. L'accessibilité aux soins s'est complexifiée avec des écrans interposés, des limitations dans les prises en charge, une diminution de la possibilité de faire appel à des instances tierces. Cette contribution met en exergue plusieurs axes de prises en charge au sein du Service de Psychiatrie Infanto-Juvenile des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Delphine Jacobs¹, Alexandre Riolo², Sophie Symann¹, Anne Wintgens¹, Emmanuel de Becker³

MOTS-CLÉS ► Angoisse, autisme, anorexie, décrochage scolaire, maltraitance

Creativity and reactivity in infanto-juvenile psychiatry at the Saint-Luc clinics

The COVID-19 crisis has had a particular impact on the mental health of children and youth. Access to care has been rendered more complex, owing to interposed screens, management limitations, and a decreased possibility for calling on third instances. This contribution highlights several support areas presented by the Psychiatric Service for Children and Adolescents of the Saint-Luc clinics.

KEY WORDS

Anguish, autism, anorexia, school dropout, ill treatment

SOMMAIRE

Créativité et réactivité en Psychiatrie Infanto-Juvenile à Saint-Luc

AFFILIATIONS

1. psychiatre infanto-juvenile, chef de clinique aux Cliniques universitaires Saint-Luc
2. psychiatre infanto-juvenile, résident aux Cliniques universitaires Saint-Luc
3. chef du service de psychiatrie infanto-juvenile des Cliniques universitaires Saint-Luc

CORRESPONDANCE

Pr . Emmanuel de Becker
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Psychiatrie infanto-juvenile
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
emmanuel.debecker@uclouvain.be

POUR INTRODUIRE

La crise liée au COVID-19 rappelle qu'il est indispensable de prendre en considération les trois piliers qui participent au bien-être et à l'épanouissement de l'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 mesures sanitaires ont contraint à la distanciation entre les personnes, au retrait de la vie sociale, et, pour les jeunes, aux modifications de la fréquentation de l'école et des activités parascolaires. Si les rythmes ont été bousculés, les familles ont dû se réorganiser en activant autour du lien et du dialogue. Toutefois, pour nombre d'entre elles, la situation s'est avérée plus difficile avec l'exacerbation de symptômes de leurs membres, comme les perturbations du sommeil, l'agitation, les angoisses, les dépressions... L'accessibilité aux soins s'est complexifiée avec des écrans interposés, des limitations dans les prises en charge, une diminution de la possibilité de faire appel à des instances tierces. Certains enfants se situant à la lisière de troubles psychiques ont vu leur symptomatologie s'intensifier. D'autres ont présenté des pathologies parfois complexes à gérer en huis-clos comme les troubles des conduites alimentaires, les troubles du spectre autistique, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles externalisés du comportement... Sans être exhaustive, cette contribution met en exergue plusieurs axes de prises en charge au sein du Service de Psychiatrie Infanto-Juvenile des Cliniques.

AU PIM

Le Projet Intégrée Multidisciplinaire (PIM) se situe sur l'interface de la santé physique et psychosociale avec une prise en charge bio-psycho-sociale assurée par une équipe à la fois pédiatrique et pédopsychiatrique. Elle constitue une version « renforcée » de psychiatrie de liaison grâce à sa multidisciplinarité accrue (éducatrices, psychologue, kinésithérapeute, pédopsychiatres), à sa durée et à son intensité. Pendant l'hospitalisation en pédiatrie d'une durée de dix jours en moyenne, une vingtaine de modules de prises en charge sont proposées par les cliniciens de la psychiatrie infanto-juvenile en lien avec les soins pédiatriques. Des troubles à symptômes corporels sont abordés à travers des référentiels pédiatrique, psychiatrique, psychanalytique, systémique et psychomotricien. Il s'agit principalement de maladies somatiques graves et/ou complexes comme une tumeur cérébrale, un trouble génétique métabolique, des troubles neurologiques fonctionnels (comme des douleurs et des paralysies), et des troubles des conduites alimentaires comme l'anorexie mentale. Ces troubles sont habituellement et étroitement

liés à des contextes familiaux et scolaires difficiles ainsi qu'à des psychopathologies individuelles.

La crise liée au COVID-19 s'est révélée particulièrement impactant en ce qui concerne la santé mentale des enfants et des adolescents (1-3). Il en est de même sur le plan de l'état physique alors que l'infection au COVID-19 conduit très rarement à un tableau infectieux sévère chez les enfants (4). C'est pourquoi, malgré la fermeture partielle des Unités de soins pédiatriques dans notre hôpital pendant la 1ère et la 2ème vagues, le PIM a continué de rencontrer des jeunes souffrant de troubles mixtes physiques et psychiques. Quelles sont les problématiques qui ont dominé en 2020... et qui sont encore présentes ? Principalement la déscolarisation accompagnée de symptômes fonctionnels ainsi que l'anorexie mentale.

Premièrement, nous avons constaté que la fermeture, complète ou partielle, des écoles, l'arrêt des activités extra-scolaires ainsi que l'isolement social ont entravé la structure et le rythme des journées des jeunes. Ceux-ci se sont retrouvés isolés, physiquement moins actifs, passant la plupart de leur temps sur les écrans. Les rythmes jour-nuit ont connu une dérégulation et on a observé des régimes alimentaires moins équilibrés (5,6). Ont émergé nombre de doutes, de questions comme celles liées à la qualité et au sens de l'existence, aspect certainement déroutant pour des adolescents « vulnérables ». Après près d'un an de mesures restrictives et somme toute délétères pour la santé et le développement global des jeunes, le nombre de ceux-ci atteints par les retombées de la crise et devenus dès lors « vulnérables » a augmenté significativement. Ainsi, les jeunes qui, déjà avant la crise, souffraient d'un certain mal-être à l'école (mauvaise intégration sociale, harcèlement, troubles d'apprentissage, démotivation...) ne sont pas parvenus à surmonter la barrière due à la fermeture scolaire prolongée. Certains enfants et adolescents ont apprécié d'être épargnés de l'obligation de se rendre physiquement à l'école, d'autres ont perdu le rythme et la motivation scolaires. Depuis la 2ème vague, s'y sont ajoutés les jeunes en difficulté de s'adapter aux alternances des journées, soit en mode présentiel soit en mode distanciel. Pour une partie de ces jeunes en difficulté, des symptômes invalidants comme les céphalées, les nausées et les douleurs diffuses ont interpellé leur entourage. Certains ont nécessité une prise en charge PIM pour explorer les facteurs médicaux et psychosociaux qui y ont contribué afin de proposer un traitement physique et de revalidation aussi bien que psychologique voire psychiatrique, à titre individuel et/ou familial.

Deuxièmement, une augmentation d'interpellations des soins médicaux pour des tableaux d'anorexie mentale a été confirmée en Belgique comme à l'étranger depuis le

début de la crise COVID-19. Ainsi par exemple en Australie une hausse de 104% a été signalée dans un hôpital pédiatrique tertiaire offrant des traitements aux jeunes en-dessous de 16 ans en besoin de stabilisation médicale pour cause de malnutrition sévère et de paramètres vitaux compromis (7). Comme ces collègues, nous avons constaté que les jeunes sensibles aux angoisses et aux affects dépressifs, à la tendance au perfectionnisme et aux obsessions/compulsions, ont développé une intensification des cognitions focalisées sur l'alimentation, l'activité physique et leur poids en l'absence des activités et distractions habituelles. S'y sont ajoutés des tensions, conflits et parfois des violences familiales apparues ou accrues suite au confinement de la famille à domicile, la perte d'emploi d'un parent ou de difficultés financières (8). Dans ces cas, une hospitalisation PIM a toute sa pertinence pour répondre aux dangers vitaux et pour permettre d'entreprendre un travail de prise de conscience de la pathologie et d'ouverture pour commencer à reprendre du poids. Ce temps soutient la mise en place d'un travail psychothérapeutique ainsi que psychomotricien relationnel et fonctionnel qui, après l'hospitalisation, doit habituellement être poursuivi dans une structure psychiatrique spécialisée.

Ces deux illustrations montrent combien, en temps de COVID-19, le PIM a continué de prendre soin des jeunes en nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire. Ceci étant, il demeure prioritaire de tout mettre en œuvre pour diminuer l'impact de la crise sur la santé de cette génération qui risque de souffrir non seulement à court terme mais aussi à long terme des mesures restrictives. À la menace de voir les droits des mineurs d'âge être bafoués, une interrogation émerge : quelle est l'ampleur de solidarité que l'on peut exiger des jeunes si elle compromet leur santé physique et mentale ?

AU CTHA

Au Centre Thérapeutique pour Adolescents, la crise sanitaire due au COVID-19 a eu des implications profondes, tant sur le groupe cible de patients (les adolescents en décrochage scolaire en raison de souffrance psychique) que sur le fonctionnement de l'équipe soignante. Le CTHA propose traditionnellement une prise en charge en communauté thérapeutique, inspirée de la psychothérapie institutionnelle, pour des adolescents dont un traitement hospitalier psychiatrique classique n'a pas permis une amélioration fonctionnelle suffisante. La vie en communauté y autorise une expérimentation des relations interpersonnelles pour de jeunes patients fragilisés par des pathologies psychiatriques ou par un contexte et une histoire de vie traumatique. L'adolescence y est comprise comme une intense période de réorganisation psychique, un temps charnière où s'ouvre la possibilité d'aménagements pouvant alléger une symptomatologie parfois lourde (troubles thymiques et/ou anxieux, troubles du lien, manifestations comportementales auto ou hétéro-

agressives...). Le moment psychique adolescente est souvent comparé à un double mouvement de séparation-individuation : une prise de distance des référentiels et certitudes infantiles (avec leurs carences et traumas éventuels) et une continuation de leur construction identitaire par un étayage extra-familial (via des groupes de pairs, des expérimentations en dehors du foyer, la poursuite d'un hobby...). Il est aisé de comprendre que ces deux mouvements ont été lourdement impactés par les mesures sanitaires nécessaires à la gestion de l'épidémie COVID-19. Subitement, les adolescents se sont vus « empêchés » dans ce processus habituel. Pour certains, c'était déjà l'impossibilité d'amorcer un tel processus qui se trouvait à la base de leurs difficultés. Le COVID-19 est ainsi venu plonger un peu plus dans l'inertie certaines situations (décrochage scolaire, repli social...) tandis que dans d'autres cas, il faisait office de déclencheur de troubles en latence qui devenaient d'un coup très invalidants (anxiété de séparation, agoraphobie, trouble des conduites...). Dans un premier temps, le nombre de patient pris en charge dans le Centre a été réduit afin de permettre à l'équipe soignante d'adapter les modalités de séjour aux mesures sanitaires strictes. Une fois cette période d'acclimatation passée, et face à la demande croissante d'admissions, la capacité de prise en charge s'est progressivement normalisée. Notons que les tendances habituelles ont été inversées en cette année 2020 puisque durant l'été, traditionnellement une période d'accalmie en psychiatrie de l'adolescent, le taux de prises en charge est resté similaire (voire supérieur) au reste de l'année. A cette augmentation quantitative s'ajoute une difficulté qualitative étant donné que le CTHA s'est vu forcé de fonctionner sans nombre de ses ressources habituelles. Une des particularités du Centre est en effet de soutenir les émergences de capacités d'autonomie et d'exploration vers l'extérieur des jeunes patients accueillis. Pour se faire, nous avons recours à une panel d'intervenants externes, de visites, de démarches au contact des mondes scolaires, professionnels, culturels, associatifs... Tant d'interactions dont la place au sein d'un hôpital est devenue moins évidente voire inexistante. Ce principe de réalité a touché l'équipe de soignants et les patients de concert, invitant les uns et les autres à construire de nouvelles modalités de soin. Face au ralentissement partiel qu'a connu la société, nous avons tenté de continuer à soutenir le mouvement psychique de construction identitaire des jeunes rencontrés et d'éviter l'écueil d'un retour à l'inertie psychique et fonctionnelle connue avant la prise en charge. Etant un lieu où les relations sociales et les difficultés parfois sévères qui s'y expriment sont prises en compte, le CTHA a enfin été forcé de s'adapter dans son aspect communautaire. « La manière de trouver insertion au monde est spécifique à chaque adolescent. La reconnaissance de ce potentiel de création et d'inventivité dans un lien social est fondamentale au processus ou au passage de l'adolescence » (9) . Alors que s'éteignaient les possibilités de socialisation extra-familiales au rythme

des mesures sanitaires, le CThA a tenté de subsister comme lieu d'expérimentation du lien interpersonnel. De consolider l'ancrage individuel parmi les autres, les pairs, les adultes, la Cité. Car la capacité d'établir ces liens, de les tisser avec un minimum de jeu, sont en notre sens un facteur protecteur de la santé psychique, notamment face à l'adversité.

AU KAPP

Qu'en est-il de l'influence de la crise sanitaire sur l'organisation et la prise en charge thérapeutique au KaPP, notre hôpital pédopsychiatrique de jour et jour/nuit ?

Tout comme la population belge, nous avons été surpris le 17 mars 2020 par les mesures sanitaires et le confinement total annoncés par nos autorités suite à un conseil national de sécurité et résultant de l'arrivée et de la dissémination rapide dans notre pays de la COVID-19.

Dans un premier temps et dans l'incertitude, nous avons suivi celles-ci à la lettre, fermant 80 % de nos lits et demandant aux parents de garder chez eux leurs enfants, imposant la proximité familiale au nom de la sécurité. Certains enfants placés à l'hôpital par le juge de la jeunesse sont restés hospitalisés en jour/nuit, à défaut d'autre alternative.

Malgré la peur et l'angoisse qui ont autant colonisé l'espace psychique des soignants que celui du reste de la population, nous avons lutté contre le risque de déstructuration du cadre sécurisant de notre lieu de travail et avons réussi à maintenir une équipe soignante soudée (10). Sans savoir comment les patients et leurs familles réagiraient à court terme, il nous est apparu indispensable de nous réorganiser promptement pour préserver la continuité des soins et pour lutter contre cette distanciation physique contraire à notre pratique basée sur la rencontre (11,12). Très rapidement nous avons proposé aux parents et aux enfants un soutien et une présence resserrée au travers de nouvelles modalités de contact et de lien respectant les réalités inédites dues au SARS-CoV-2 : contacts et consultations téléphoniques, consultations par visioconférence, envoi de dossiers reprenant des exercices de stimulation ou de communication alternative, propositions d'activités à réaliser en famille, ... Chaque professionnel a fait preuve de créativité en rapport avec ses compétences et a tenté de transposer en famille, autant que faire se peut, certains aspects de la prise en charge institutionnelle. Rapidement nous avons perçu la détresse et l'épuisement de certains parents trop démunis pour prendre en charge à temps plein leurs enfants abîmés. Enfants dont la fragilité a été exacerbée, pour certains, par ce huis clos familial forcé. Cela nous a rappelé la réalité de l'indication pour laquelle ses enfants avaient intégré notre structure pédopsychiatrique avant l'arrivée du virus. Enfants à l'épreuve de problèmes psychiques et pour lesquels un accompagnement thérapeutique institutionnel s'avérait indispensable.

Nous avons alors décidé, tout en restant le plus proche possible des protocoles sanitaires en adaptant nos pratiques et en remodelant nos espaces pour qu'ils soient « sécurisés », d'accueillir à nouveau ces enfants. Mettant en avant l'urgence, le besoin crucial pour ceux-ci de pouvoir bénéficier à nouveau de soins psychiatriques rapprochés.

Parallèlement, nous avons également proposé un séjour de répit, le temps du confinement (de fin mars à début mai), à certains enfants bénéficiant en temps normal d'une prise en charge dans une institution pédopsychiatrique ou en enseignement spécialisé, mais dont les structures ont fermé suite au confinement. Les familles de ces enfants et ces enfants présentaient pour certains une décompensation psychique majeure avec passages répétés au Service des Urgences Psychiatriques. D'autres familles étaient dans l'impossibilité de prendre en charge leur enfant en journée étant dans l'obligation de continuer à travailler (dans le secteur de la santé).

Ces modalités de travail inédites nous ont forcés à sortir de nos habitudes et à inventer des pratiques innovantes afin de trouver de nouveaux points d'équilibre.

Nous avons également utilisé d'inventivité pour poursuivre nos réunions, pour continuer à penser, à échanger et à chercher des solutions thérapeutiques. Augmentant la communication entre nous pour compenser celle bridée avec nos patients.

Lorsque au mois de mai 2020 les mesures de confinement ont progressivement été levées, nous avons repris une activité proche de notre rythme habituel, conservant les aspects positifs liés à l'adaptation que nous avons dû mettre en œuvre dans ce temps de crise.

Au moment de la seconde vague, nous avons décidé de ne plus avoir recours à une fermeture de nos lits et nous avons privilégié un fonctionnement tenant compte des mesures de sécurité imposées par la situation sanitaire et permettant un maintien de notre activité (12).

AU CRA

Un « nouvel » outil thérapeutique au centre de référence pour les TSA (troubles du spectre autistique)... Si la crise sanitaire nous a contraints à suspendre pour un temps l'évaluation des jeunes enfants suspects d'être atteints d'un trouble du spectre autistique (TSA), elle nous a amenés à réinventer nos pratiques pour assurer la continuité des soins de ces enfants et leurs familles.

Confinés à leur domicile, parfois bien étroit, les parents ont dû accueillir leurs enfants à temps plein, sans plus aucune ressource extérieure, du moins dans les premiers temps. Les questions fusaient... à savoir comment occuper au mieux ces enfants et comment ne pas les abandonner dans leurs stéréotypies et leurs cris ? Comment éviter une majoration des troubles du comportement qui selon l'étude de Colizzi (13) ont augmenté en intensité (35,5 %) et en fréquence (41,5 %) durant cette période ? Bien que

certains parents, résignés, ont pu dire qu'ils se sentaient confinés depuis trop longtemps, amenés à s'occuper seuls de leur enfant non scolarisé par manque de place adéquate, d'autres nous ont fait rapidement part de leur détresse et nous ont vivement interpellés à propos de leur manque de moyens et d'outils pour créer des activités pour leur enfant. Nous avons ainsi fabriqué, récolté du matériel comme beaucoup d'autres structures (école, centre thérapeutique...) ont pu le faire également. À l'inverse, soulignons le fait que certains parents ne travaillant plus, ont déployé une énergie et une créativité considérables pour stimuler et faire évoluer leur enfant dans un contexte familial moins stressant qu'habituellement.

Le trouble du spectre de l'autisme, tel son nom l'indique, nous confronte à une population de jeunes aux tableaux cliniques très hétérogènes. En effet, certains enfants présentent peu de langage, peu de moyens de communication et d'interactions sociales. Ces jeunes ont, pour beaucoup d'entre eux, manifesté une agitation plus importante, devenant parfois ingérables par moments, une augmentation drastique des troubles du sommeil et des difficultés de comportement... face aux changements de rythme et d'habitudes dus à l'absence de scolarisation, de prise en charge, d'activités extérieures, de support de la famille élargie tel qu'ils en avaient l'habitude. À l'autre extrémité du spectre, les jeunes avec autisme et un bon niveau cognitif, fréquentant un enseignement ordinaire semblent quant à eux, s'être apaisés dans un environnement de confinement sans confrontation au monde scolaire. La vie à domicile les a mis à l'abri de leurs sensibilités sensorielles sans cesse mises à l'épreuve dans le contexte scolaire habituel (bruits, mouvements, odeurs, toucher...) et engendrant en fin de journée un épuisement psychique important. Ils ont également été protégés des imprévus extérieurs, de leurs difficultés à intégrer les groupes de pairs et à comprendre les enjeux relationnels par manque de mode d'emploi de la relation... Ils semblent s'être facilement adaptés et, de par leur mode de fonctionnement, semblent moins souffrir que d'autres adolescents de l'absence de contacts sociaux. Entre ces deux positions extrêmes, nous avons pu constater la détresse de certains jeunes bousculés dans leurs habitudes, angoissés par le climat ambiant et devenus, au fil du temps, incapables de sortir de chez eux.

La possibilité de pouvoir, assez rapidement, consulter par vidéoconférence nous a permis d'innover nos pratiques, de sortir de notre cadre habituel et d'assurer une continuité des soins, tellement essentielle dans cette période de crise. Nous avons ainsi virtuellement rencontré les parents pour poursuivre une guidance parentale, évoquer les vécus de cette situation inédite avec un enfant présentant un trouble du spectre autistique, prévenir les débordements ou attitudes inadéquates générées par le stress ambiant. Nous avons été précipités dans l'intimité du cadre de vie des familles, plongés dans leur réalité ...l'enfant faisant des aller-retours, criant, renversant le téléphone ou

monopolisant tout l'écran... et ainsi confrontés à leurs vécus quotidiens.

Venir en consultation chez bon nombre de nos patients peut engendrer un stress additionnel : stress par rapport au trajet, aux bruits dans le métro, au changement d'habitude, à la difficulté à s'exprimer ou à répondre aux questions...

À notre grand étonnement, certains jeunes adolescents, à travers la vidéoconférence, dans leur zone de confort qu'est leur environnement familial, se sont déployés, et ont exprimé leur ressenti avec une plus grande aisance. Ils affirmaient être moins stressés par le trajet, moins dérangés par les bruits environnants inhabituels et plus ouverts et plus disponibles psychiquement à la discussion à partir de leur milieu de vie. La question reste ouverte quant à la poursuite d'un tel cadre thérapeutique pour ces jeunes, afin de continuer le travail avec eux depuis leur zone de confort ou quant à l'option de continuer comme par le passé, à les inciter à s'adapter au monde qui les entoure, pour leur permettre de s'intégrer petit à petit avec leurs particularités dans ce monde social souvent décrit comme une jungle ? ...

Ainsi, si l'utilisation de ce nouvel outil a été essentielle pour assurer la continuité des soins, si elle nous a ouvert de nouvelles perspectives inattendues dans le travail avec les jeunes adolescents, elle ne nous a pas permis dans un premier temps de rencontrer les jeunes enfants et de réaliser leurs évaluations ... cette crise a donc aussi mis à mal tous ces parents en attente d'un diagnostic, les laissant dans l'angoisse, l'incertitude et avec le risque d'aggravation des comportements de leur enfant (14).

A SOS-ENFANTS

La crise liée au COVID-19 constitue indéniablement un facteur de risque de maltraitance envers les enfants et adolescents non négligeable, activant certains mécanismes individuels, transactionnels, contextuels (15). Tout comme la pandémie actuelle, la maltraitance infantile-juvénile constitue une problématique mondiale. Sur le plan épidémiologique, la prévalence demeure importante. À titre indicatif, près d'une femme sur quatre et près d'un homme sur six déclarent avoir été victimes de sévices sexuels avant l'âge de dix-huit ans (16). Qu'avons-nous observé en 2020 ? Pendant la période de confinement, l'ONE a constaté près de deux fois moins de signalements auprès des équipes SOS-Enfants qu'à la même période en 2019 (17). À partir de la fin de l'été, un effet « rebond » s'est toutefois produit et depuis lors les équipes SOS-Enfants « tournent à plein régime ». Comment comprendre ce phénomène ? Qu'a généré le confinement en pleine crise sanitaire ?... Soulignons d'emblée que pour moitié les signalements sont portés par des professionnels gravitant autour des enfants et des adolescents. Les mesures sanitaires ont réduit drastiquement les possibilités de dépistage et d'accueil des situations de maltraitance (qui

est principalement intrafamiliale). La baisse du nombre de signalements lors de la période de mi-mars à mi-mai doit dès lors être interprétée avec prudence (18). La terreur et loi du silence ont été renforcées ainsi que les mécanismes de loyauté au parent. Ce dernier a gagné en toute-puissance. Le réseau socio-familial (famille élargie dont, par exemple, les grands-parents, services d'aide à domicile, structures d'activités para-scolaires...), bousculé dans son organisation n'a plus eu l'occasion d'assurer sa fonction de tiercéité (19). Il est en tout cas évident que la crise et le confinement ont constitué pour certaines personnes un vecteur d'isolement social, de difficultés socio-économiques, de propension à la consommation de produits illicites. Ces paramètres ont provoqué indéniablement des bouleversements profonds de la dynamique familiale ainsi qu'une hausse des tensions. Si les cas de violence conjugale ont augmenté, ceux en lien avec la maltraitance infanto-juvénile n'ont raisonnablement pas pu diminuer (20). Concrètement, des parents à la santé mentale fragile ont présenté des décompensations conduisant à des mesures d'urgence de protection d'eux-mêmes et/ou de leurs proches. Nous avons été sollicités plus d'une fois en tant qu'équipe SOS-Enfants pour rencontrer en phase aiguë des adultes délirants dont les enfants étaient menacés. Nous avons été confrontés à des situations de « syndrome de bébé secoué », des dégradations de l'état psychique de jeunes en lien avec des abus intrafamiliaux. Ces exemples montrent que toute crise et les mesures contraignantes inhérentes à celle-ci, déstabilisatrices par essence, ne peuvent qu'accentuer les « agirs violents ». Il nous faut reconnaître la multitude des situations de détresse psychique ainsi que de négligence et de mauvais traitements physiques et affectifs. L'effet « rebond » des signalements aux équipes SOS-Enfants et la pleine activité de celles-ci qui s'en est suivie confortent ce constat et appellent à la vigilance. Les dispositifs de réseau socio-familial qui se construisent et évoluent autour de chaque enfant et adolescent ont connu un bouleversement sans précédent. Le paysage sociétal a été confronté (et l'est toujours) à une modification radicale de son fonctionnement. Or le changement est source potentielle de déséquilibre entraînant le cas échéant des inadéquations envers le mineur d'âge, celles-ci pouvant avoir des conséquences importantes sur son développement.

Parmi les modalités thérapeutiques socles de toute intervention d'une équipe SOS-Enfants, « l'enveloppe partenariale » s'étayant sur la pratique de réseau a subitement été bousculée, « mise à mal », certainement pendant la première période des mesures sanitaires. Il nous apparaît capital de rappeler combien cette modalité est essentielle pour aider, protéger et soigner le mineur d'âge maltraité. Concrètement, elle assure plusieurs fonctions : construire un contenant, avoir une fonction de pare-excitation, établir une limite entre intérieur et extérieur dans l'objectif d'une cohérence de la réalité. La tâche des professionnels est de créer une

enveloppe psychique d'équipe qui puisse assurer ces différentes fonctions dans l'objectif du travail d'évaluation et de traitement des comportements inadéquats. Métaphoriquement, l'enveloppe partenariale constitue une seconde peau pouvant aider adultes et mineurs d'âge dont l'image de soi et l'estime personnelle sont atteintes par les dysfonctionnements individuels et/ou systémiques. Cette enveloppe, comme la peau, doit être souple, perméable et continue. Elle attend des cliniciens qui la composent mobilité et flexibilité. La création d'une enveloppe comprend tous les partenaires impliqués et concernés par une situation précise, en tenant compte des logiques et règles spécifiques à chacun. Travail collectif, la pratique de réseau élabore des liens de solidarité entre professionnels leur permettant de conduire des activités coordonnées par l'acceptation de la complémentarité des disciplines constitutives. Si la crise sanitaire liée au COVID-19 a fragilisé la pratique de réseau, du moins dans un premier temps, elle a confirmé toute son importance dans l'accompagnement thérapeutique des familles en difficulté (8).

Tout en respectant les règles en vigueur, notre équipe SOS-Enfants a veillé au maintien des rencontres des jeunes et des familles ainsi que des partenaires du réseau, en activant les nouvelles modalités de contact tout en poursuivant les visites à domicile et les entretiens en mode présentiel. La maltraitance infanto-juvénile représente en effet un domaine de la santé pour lequel l'absence d'intervention a des retentissements indéniables sur le plan individuel et relationnel. Quoiqu'il en soit, cette crise et les retombées inhérentes à celle-ci comportent des « matériaux intrapsychiques et interactionnels » qu'il y a lieu d'analyser pour en tirer des enseignements constructifs.

POUR CONCLURE... TEMPORAIREMENT

Depuis mars 2020, la société et en l'occurrence les structures de santé ont essentiellement vécu au diapason de l'évolution de la propagation d'un virus et de la « guerre » à lui mener. La priorité a été attribuée aux aspects de santé physique des individus. Or, il est essentiel de prendre en considération les trois piliers qui participent au bien-être et à l'épanouissement de tout un chacun. 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. La crise pandémique rappelle combien l'humain est vulnérable sitôt qu'il est confronté à l'absence de maîtrise et à l'émergence d'angoisses massives. L'agent viral et la crise générée interviennent comme des révélateurs voire des amplificateurs des éléments de la réalité. Plutôt que de vouloir changer celle-ci, tentons de soutenir un autre mouvement, celui d'un positionnement différent par rapport à la réalité en mobilisant les ressources individuelles et celles de l'enveloppe partenariale socio-familiale.

RÉFÉRENCES

1. Children show increase in mental health difficulties over COVID-19 lockdown [Internet]. Hospital Healthcare Europe. 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://hospitalhealthcare.com/covid-19/children-show-increase-in-mental-health-difficulties-over-covid-19-lockdown/>
2. Power E, Hughes S, Cotter D, Cannon M. Youth mental health in the time of COVID-19. *Ir J Psychol Med.* 2020; 37(4):301-305.
3. Fegert J, Vitiello B, Plener P, Clemens V. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Mental Health.* 2020;14(20).
4. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspá M, Lancellata L, Calò Carducci F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Sep 1;4(9):653-61.
5. Ünver H, Arman AR, Erdoğan AB, İlbasmış Ç. Covid-19 Pandemia Onset Anorexia Nervosa: 3 Adolescent Cases. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Dec; 74(12):663-664.
6. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet.* 2020 Mar 21;395(10228):945-7.
7. Haripersad YV, Kannegiesser-Bailey M, Morton K, Skeldon S, Shipton N, Edwards K, et al. Outbreak of anorexia nervosa admissions during the COVID-19 pandemic. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2020 Jul 24 [cited 2021 Jan 20]; Available from: <https://adc.bmj.com/content/early/2020/07/24/archdischild-2020-319868>
8. de Becker E. Les retentissements maltraitants de la crise du COVID-19 sur le jeune. *Acta Psychiatrica Belgica* (sous presse).
9. Mairy A. Adolescence en temps de COVID-19 entre crise-passions et crispations, temps d'arrêt, Fédération Wallonie-Bruxelles, 2020
10. Paul E, Crommelinck B, Decker M, Doerane S, Kaisin P, Lallemand B, et al. Impacts de la crise du COVID-19 sur un hôpital psychiatrique pour enfants et adolescents. *Cahiers critiques de thérapie familiale et de pratiques de réseaux* 2020/2; 65 : 185-20.
11. Benoit JP. COVID-19. La pédopsychiatrie à l'épreuve du confinement. *Enfance & Psy* 2020/1; 85 : 6-9.
12. Batardière N. Le Covid avance masqué en pédopsychiatrie. *L'information psychiatrique* 2020; 96(10) : 705-8.
13. Colizzi M, Sironi E, Antonini F, Ciceri ML, Bovo C, Zocante L. Psychosocial and Behavioral Impact of COVID-19 in AUTISM Spectrum Disorder: An Online Parent Survey. *Brain Sci.* 2020 Jun; 10(6): 341.
14. Bellomo TR., Prasad S, Munzer T, Laventhal N. The impact of the COVID-19 pandemic on children with autism spectrum disorders. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020; 13 (3) : 349-354.
15. Coum D. Faire famille au temps du confinement et en sortir, temps d'arrêt, Fédération Wallonie-Bruxelles, 2020.
16. World Health Organization, Global Status Report on Violence Prevention, Genève, 2014.
17. ONE service SOS-enfants, statistiques IMISOS septembre 2020.
18. de Becker E. *COVID-19 et maltraitance infanto-juvénile*, Neurone (sous presse).
19. Lebrun JP. *Un immonde sans limite*, Erès, 2020.
20. de Becker E., Drachman M. *Pandémie, crise sanitaire, maltraitance infanto-juvénile*. L'observatoire (sous presse).

Prix public au 01/03/2020			
5mg x 56	€ 1.004,30	5mg x 182	€ 2.596,14
5mg x 112	€ 1.355,26	10mg x 56	€ 1.355,26
5mg x 180	€ 2.677,10	10mg x 112	€ 2.701,15



XELJANZ
[citrate de tofacitinib]
5 mg comprimés



Le seul inhibiteur de JAK
approuvé²⁻⁵ et remboursé⁶ à la fois
dans la **polyarthrite rhumatoïde,**
l'arthrite psoriasique* et la
rectocolite hémorragique

*Remboursé depuis le 1^{er} mars 2020 pour l'arthrite psoriasique

200842 - August 2020

▼ 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.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés. XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient du citrate de tofacitinib, équivalent à 5 mg de tofacitinib. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 59,44 mg de lactose. XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient du citrate de tofacitinib, équivalent à 10 mg de tofacitinib. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 118,88 mg de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés : Comprimé blanc, rond, de 7,9 mm de diamètre, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « JKI 10 » sur l'autre face. Tofacitinib 10 mg, comprimés pelliculés : Comprimé bleu, rond, de 9,5 mm de diamètre, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « JKI 10 » sur l'autre face. **INDICATIONS CLINIQUES :** Polyarthrite rhumatoïde ; Tofacitinib en association avec du méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs). Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadéquat. Rhumatisme psoriasique : Tofacitinib en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieur. Rectocolite hémorragique : Tofacitinib est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections pour lesquelles tofacitinib est indiqué. **Posologie :** Polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique : La dose recommandée est de 5 mg administrée deux fois par jour, à ne pas dépasser. Polyarthrite rhumatoïde : Relai entre tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés et tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée : Les patients traités avec tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour peuvent passer à tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour, le jour suivant l'administration de la dernière dose de tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés. Les patients traités avec tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour peuvent passer à tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour le jour suivant l'administration de la dernière dose de tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée. **Ajustement posologique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le MTX. Rectocolite hémorragique : **Traitement d'induction :** La dose recommandée est de 10 mg administrée par voie orale deux fois par jour pour le traitement d'induction pendant 8 semaines. Pour les patients n'ayant pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8, la dose d'induction de 10 mg administrée deux fois par jour peut être prolongée pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total) suivie par une dose de 5 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'entretien. Le traitement d'induction avec tofacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16. **Traitement d'entretien :** La dose recommandée pour le traitement d'entretien est de 5 mg de tofacitinib administrée par voie orale deux fois par jour. Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. Chez les patients atteints de RCH qui ne sont pas à risque élevé de MTEV, une administration de 10 mg de tofacitinib par voie orale deux fois par jour peut être envisagée si le patient présente une diminution de la réponse au tofacitinib 5 mg deux fois par jour et s'il n'a pas répondu aux autres options thérapeutiques pour la rectocolite hémorragique (RCH), telles qu'un traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (inhibiteur du TNF). Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien doit être utilisé pendant la plus courte durée possible. La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée. Chez les patients qui ont répondu au traitement avec tofacitinib, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou interrompus conformément au cadre des soins habituels. **Reprise du traitement en cas de RCH :** Si le traitement a été interrompu, la reprise d'un traitement avec tofacitinib peut être envisagée. En cas de perte de réponse, une réinduction avec tofacitinib 10 mg administré deux fois par jour peut être envisagée. Au cours des études cliniques, la durée de la période d'interruption du traitement a pu atteindre 1 an. L'efficacité peut être récupérée par un traitement de 8 semaines à la dose de 10 mg administrée deux fois par jour. **Interruption et arrêt du traitement :** Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave jusqu'à ce que cette dernière soit contrôlée. L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie, et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm³. **Tableau 1 : Faible numération absolue des lymphocytes (NAL).** Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm³) ; Recommandation. NAL supérieure ou égale à 750 : Le traitement doit être maintenu. NAL 500-750 : Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu jusqu'à ce que la NAL soit supérieure à 750 ; Pour les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour ; Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu ; Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre le traitement cliniquement approprié. NAL inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm³. **Tableau 2 : Faible numération absolue des neutrophiles (NAN).** Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm³) ; Recommandation. NAN supérieure à 1 000 : Le traitement doit être maintenu. NAN 500 – 1 000 : Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000 ; Pour les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour ; Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu ; Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement approprié. NAN inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl. **Tableau 3 : Faible taux d'hémoglobine.** Données mentionnées : Valeur biologique (g/dl) ; Recommandation. Diminution inférieure ou égale à 2 g/dl et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dl : Le traitement doit être maintenu. Diminution supérieure à 2 g/dl et taux inférieur à 8,0 g/dl (confirmé par un nouveau test) : Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées. **Interactions médicamenteuses :** La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluconazole) comme suit : La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant 5 mg deux fois par jour ; La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour. **Populations particulières :** Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. **Insuffisance hépatique :** **Tableau 4 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique pour des comprimés de dosage différent.** Insuffisance hépatique légère, Classification classe A de Child-Pugh : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Insuffisance hépatique modérée, Classification classe B de Child-Pugh : La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg deux fois par jour ; La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 10 mg deux fois par jour. Insuffisance hépatique sévère, Classification classe C de Child-Pugh : Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale :** **Tableau 5 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale pour des comprimés de dosage différent :** Insuffisance rénale légère, Clairance de la créatinine 50-80 ml/min : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Insuffisance rénale modérée, Clairance de la créatinine 30-49 ml/min : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Insuffisance rénale sévère (y compris patients hémodialysés), Clairance de la créatinine < 30 ml/min : La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg deux fois par jour ; La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 10 mg deux fois par jour ; Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de tofacitinib chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie orale. Tofacitinib est administré par voie orale, avec ou sans nourriture. Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés de tofacitinib peuvent être écrasés et pris avec de l'eau. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés ; Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes ; Insuffisance hépatique sévère ; Grossesse et allaitement. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de tolérance :** Polyarthrite rhumatoïde : Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves. Les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, infections des voies urinaires, diverticulite et appendicite. Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptocoque, histoplasme, candidose œsophagienne, zona multilatérale, cytomégalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioïdomyose). Au cours des essais cliniques contrôlés, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, diarrhée, nausées et hypertension (voir Tableau 6. Effets indésirables [EIs] basés sur toutes les études quelle que soit leur durée). Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un événement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement, étaient le zona et la

pneumonie. *Rhumatisme psoriasique*: Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de RP actif traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib. *Rectocolite hémorragique*: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour au cours des études d'induction étaient des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthralgies. Au cours des études d'induction et d'entretien, dans les groupes de traitement tofacitinib et placebo, les catégories les plus fréquentes d'effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales et les infections, et l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'aggravation de la RCH. Globalement, le profil de sécurité observé chez les patients atteints de RCH traités avec tofacitinib était cohérent avec le profil de sécurité de tofacitinib dans l'indication de PR. **Liste tabulée des effets indésirables**: Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients atteints de PR, de RP et de RCH et sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), ou indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 6: Effets indésirables: Infections et infestations**: Fréquent: Pneumonie, Grippe, Zona, Infection des voies urinaires, Sinusite, Bronchite, Rhinopharyngite, Pharyngite; Peu fréquent: Tuberculose, Diverticulite, Pyélonéphrite, Cellulite, Herpès simplex, Gastro-entérite virale, Infection virale; Rare: Septicémie, Sepsis urinaire, TB disséminée, Fasciite nécrosante, Bactériémie, Bactériémie à staphylocoque, Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, Pneumonie à pneumocoque, Pneumonie bactérienne, Encéphalite, Infection mycobactérienne atypique, Infection à cytomégalovirus, Arthrite bactérienne; Très rare: Tuberculose du système nerveux central, Méningite à cryptocoque, Infection à complexe *Mycobacterium avium*. **Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes)**: Peu fréquent: Cancer cutané non mélanomateux. **Affections hématologiques et du système lymphatique**: Fréquent: Anémie; Peu fréquent: Leucopénie, Lymphopénie, Neutropénie. **Affections du système immunitaire**: Indéterminée: Hypersensibilité médicamenteuse*, Angioedème*, Urticaire*. **Troubles du métabolisme et de la nutrition**: Peu fréquent: Dyslipidémie, Hyperlipidémie, Déshydratation. **Affections psychiatriques**: Peu fréquent: Insomnie. **Affections du système nerveux**: Fréquent: Céphalées; Peu fréquent: Paresthésies. **Médictions vasculaires**: Fréquent: Hypertension; Peu fréquent: Maladie thromboembolique veineuse*. **Affections respiratoires, thoraciques et médastinales**: Fréquent:oux; Peu fréquent: Dyspnée, Congestion des sinus. **Affections gastro-intestinales**: Fréquent: Douleurs abdominales, Vomissements, Diarrhée, Nausées, Gastrite, Dyspepsie. **Affections hépatobiliaires**: Peu fréquent: Stéatose hépatique, Enzymes hépatiques augmentées, Transaminases augmentées, Exploration fonctionnelle hépatique anormale, Gamma-glutamyl transférase augmentée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent: Éruption cutanée; Peu fréquent: Érythème, Prurit. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**: Fréquent: Arthralgie; Peu fréquent: Douleur musculo-squelettique, Tuméfaction articulaire, Tendinite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Fréquent: Fièvre, Œdème périphérique, Fatigue. **Investigations**: Fréquent: Créatine phosphokinase sanguine augmentée; Peu fréquent: Créatinine sanguine augmentée, Cholestérol sanguin augmenté, Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées, Prise de poids. **Lésions, intoxications et complications liées aux interventions**: Peu fréquent: Entorse d'un ligament, Claquage de muscle. *Données issues des notifications spontanées. ** La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP). **Description de certains effets indésirables: Maladie thromboembolique veineuse: Polyarthrite rhumatoïde**: Au cours d'une vaste étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV), une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF. La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné le décès. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,54 (0,32 – 0,87), de 0,27 (0,12 – 0,52) et de 0,09 (0,02 – 0,26) événements pour 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement de 5,96 (1,75 – 20,33) et de 2,99 (0,81 – 11,06) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Dans une analyse de sous-groupe de patients présentant des facteurs de risque de MTEV dans l'étude susmentionnée, le risque d'EP était encore plus élevé. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le HR pour l'EP a été de 9,14 (2,11 – 39,56) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 3,92 (0,83 – 18,48) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. **Rectocolite hémorragique (RCH)**: Au cours de l'essai d'extension en cours portant sur la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sous-jacents. **Infections: Polyarthrite rhumatoïde**: Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes recevant tofacitinib en monothérapie 5 mg deux fois par jour (616 patients au total) et 10 mg deux fois par jour (642 patients au total) étaient de 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients), respectivement, contre 18,9 % (23 patients) dans le groupe placebo (122 patients au total). Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3 menées chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD (973 patients au total) et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD (969 patients au total) étaient de 21,3 % (207 patients) et 21,8 % (211 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (559 patients au total). Les infections les plus fréquemment rapportées étaient les infections des voies respiratoires supérieures et les rhinopharyngites (3,7 % et 3,2 %, respectivement). Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinib dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée (au total 4 867 patients) était de 46,1 patients avec des événements pour 100 patient-années (43,8 et 47,2 patients avec des événements pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients en monothérapie (1 750 patients au total), les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD (3 117 patients au total), les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. **Rectocolite hémorragique**: Au cours des études d'induction randomisées de phase 2/3, de 8 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 21,1 % (198 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour contre 15,2 % (43 patients) dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien randomisée de phase 3, de 52 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 35,9 % (71 patients) dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour, contre 24,2 % (48 patients) dans le groupe placebo. Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, les infections les plus fréquemment rapportées étaient les rhinopharyngites, qui sont survenues chez 18,2 % des patients (211 patients). Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, le taux d'incidence global des infections était de 60,3 événements pour 100 patient-années (concernant 49,4 % des patients; pour un total de 572 patients). **Infections graves: Polyarthrite rhumatoïde**: Au cours des études cliniques contrôlées de 6 mois et de 24 mois, le taux d'infections graves dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie était de 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années. Dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie, le taux était de 1,6 patient avec des événements pour 100 patient-années, le taux était de 0 événement pour 100 patient-années pour le groupe placebo, et le taux était de 1,9 patient avec des événements pour 100 patient-années pour le groupe MTX. Au cours des études de 6 mois, 12 mois et 24 mois, les taux d'infections graves dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD étaient de 3,6 et 3,4 patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement, contre 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les taux globaux d'infections graves étaient de 2,4 et 3,0 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Les infections graves les plus fréquentes comprenaient la pneumonie, le zona, l'infection des voies urinaires, la cellulite, la gastro-entérite et la diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés. **Rectocolite hémorragique**: Les taux d'incidence et les types d'infections graves au cours des études cliniques de la RCH ont été généralement similaires à ceux qui avaient été rapportés au cours des études cliniques de la PR pour les groupes de traitement avec tofacitinib en monothérapie. **Infections graves chez les personnes âgées**: Sur les 4 271 patients inclus dans les études I à VI sur la PR, un total de 608 patients atteints de PR étaient âgés de 65 ans et plus, dont 85 patients âgés de 75 ans et plus. La fréquence des infections graves parmi les patients âgés de 65 ans et plus traités avec tofacitinib était supérieure à celle observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (4,8 pour 100 patient-années versus 2,4 pour 100 patient-années, respectivement). Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections chez la population âgée en général, des précautions doivent être prises lors du traitement des personnes âgées. **Réactivation virale**: Les patients traités avec tofacitinib japonais ou coréens, les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques, les patients présentant une NAL inférieure à 1000 cellules/mm³ ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona. **Analyses biologiques: Lymphocytes**: Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 1,9 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves. Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAL observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **Neutrophiles**: Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAN en dessous de 1 000 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,08 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Aucune baisse confirmée de la NAN en dessous de 500 cellules/mm³ n'a été observée parmi les groupes de traitement. Aucune relation claire n'a été établie entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, le profil et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restés cohérents avec ceux observés dans les études cliniques contrôlées. Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAN observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **Tests des enzymes hépatiques**: Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées de façon peu fréquente chez les patients atteints de PR. Chez ces patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du DMARD concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinib ou la diminution de la dose de tofacitinib, a entraîné une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques. Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 3 mois), (Étude I), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois), (Étude VI), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 7,1 %, 3,0 % et 3,0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois), (Étude VI), des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % et 1,5 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de la période contrôlée des études de phase 3 sur la PR chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARDs (0 – 3 mois), (Étude II–V), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de ces études, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez <1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez <1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des tests des enzymes hépatiques observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **Lipides**: Des élévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) ont d'abord été observées 1 mois après l'initiation du traitement avec tofacitinib au cours des essais cliniques contrôlés en double aveugle portant sur la PR. Ces élévations ont été observées à un mois et sont restées stables par la suite. Les variations des paramètres lipidiques observées entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 – 24 mois) au cours des études cliniques contrôlées portant sur la PR, sont présentées ci-dessous: Le LDL-cholestérol moyen a augmenté de 15 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 12 mois, et a augmenté de 16 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois; Le HDL-cholestérol moyen a augmenté de 17 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 18 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 12 mois, et a augmenté de 19 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois. À l'arrêt du traitement avec tofacitinib, les taux de lipides sont revenus aux valeurs initiales. Les rapports LDL-cholestérol / HDL-cholestérol et les rapports apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 moyens étaient globalement stables chez les patients traités avec tofacitinib. Dans un essai clinique contrôlé sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de l'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statines. Dans les populations d'étude de tolérance à long terme sur la PR, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés. Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des lipides observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **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 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (website: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Pfizer Europe MA EBG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: EU/1/17/178/001 à EU/1/17/178/009; EU/1/17/178/014. **DÉLIVRANCE**: Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**: 01/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

References: 1. SMPC XELJANZ® Jan 2020. 2. U.S. Food and Drug Administration approves Pfizer's XELJANZ® (tofacitinib citrate) for adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate [press release]. New York, NY: Pfizer Inc; November 7, 2012. <http://press.pfizer.com/press-release/multi-media-us-food-and-drug-administration-approves-pfizer-xeljanz-tofacitinib-citrate>. Accessed May 20, 2019. 3. XELJANZ® (tofacitinib citrate) Receives Marketing Authorization in the European Union for the Treatment of Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis (RA). New York, NY: Pfizer Inc; March 27, 2017. <https://www.newswire.com/news/xeljanz-tofacitinib-citrate-receives-marketing-authorisation-in-the-60111105>. Accessed May 28, 2020. 4. XELJANZ® (tofacitinib citrate) receives marketing authorization in the European Union for moderately to severely active ulcerative colitis. New York, NY: Pfizer Inc; August 1, 2018. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/xeljanz-tofacitinib-citrate-receives-marketing-authorisation-in-the-european-union-for-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-0>. Accessed May 20, 2019. 5. XELJANZ® (tofacitinib citrate) receives marketing authorization in the European Union for active psoriatic arthritis. Thursday, June 28, 2018. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/xeljanz-tofacitinib-citrate-receives-marketing-authorisation-in-the-european-union-for-active-psoriatic-arthritis-0>. Accessed May 28, 2020. 6. For more information about the reimbursement criteria you can consult the website of RIZIV/INAMI <https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/ProductSearch>.





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



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



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



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

MADE FOR MADE FOR MADE FOR SELECTIVITY REMISSION NOW

Entyvio is the first and only gut-selective biologic for IBD patients with proven early control, endoscopic and histologic improvements, long-term remission and demonstrated superiority on clinical remission and mucosal healing vs adalimumab in the first head-to-head* landmark trial in UC.

*Versus adalimumab in UC - Sands BE et al. N Engl J Med 2019;381:1215-26.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Entyvio 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque flacon contient 300 mg de vedolizumab. Après reconstitution, chaque mL contient 60 mg de vedolizumab. Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG₁, produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion. Agglomérat ou poudre lyophilisée blanc à blanc cassé. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Rectocolite hémorragique Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). **Maladie de Crohn** Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé, expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. La notice et la carte d'alerte patient doivent être fournies aux patients. **Posologie Rectocolite hémorragique** Le schéma posologique recommandé pour le vedolizumab par voie intraveineuse est de 300 mg administrés par perfusion intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines. Le traitement devra être interrompu si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10^{ème} semaine. Les patients présentant une diminution de leur réponse au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg de vedolizumab par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Chez les patients ayant répondu au traitement par vedolizumab, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards. **Réadministration du traitement** Si le traitement est interrompu et qu'il est nécessaire de le reprendre avec du vedolizumab par voie intraveineuse, une administration toutes les 4 semaines peut être envisagée. La période d'interruption du traitement dans les essais cliniques s'est prolongée jusqu'à 1 an. Une efficacité a été obtenue lors de la réadministration du vedolizumab, sans augmentation manifeste des effets indésirables ou des réactions liées à la perfusion (voir rubrique "Effets indésirables"). **Maladie de Crohn** Le schéma posologique recommandé pour le vedolizumab par voie intraveineuse est de 300 mg administrés par perfusion intraveineuse à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines. Les patients atteints de maladie de Crohn chez lesquels aucune réponse n'a été observée peuvent bénéficier d'une administration de vedolizumab par voie intraveineuse à la 10^{ème} semaine. À partir de la 14^{ème} semaine, le traitement devra être poursuivi toutes les 8 semaines chez les patients répondeurs. Le traitement devra être interrompu si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 14^{ème} semaine. Certains patients présentant une diminution de leur réponse au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg de vedolizumab par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Chez les patients ayant répondu au traitement par vedolizumab, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards. **Réadministration du traitement** Si le traitement est interrompu et qu'il est nécessaire de le reprendre avec du vedolizumab par voie intraveineuse, une administration toutes les 4 semaines peut être envisagée. La période d'interruption du traitement dans les essais cliniques s'est prolongée jusqu'à 1 an. Une efficacité a été obtenue lors de la réadministration du vedolizumab, sans augmentation manifeste des effets indésirables ou des réactions liées à la perfusion (voir rubrique "Effets indésirables"). **Populations particulières Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont fait apparaître aucun effet de l'âge. **Patients insuffisants rénaux ou hépatiques** Le vedolizumab n'a pas été étudié chez ces patients. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du vedolizumab chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Entyvio 300 mg poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion est destiné à un usage intraveineux uniquement. Il doit être reconstitué puis dilué avant d'être administré par voie intraveineuse. Entyvio 300 mg poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion est administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Une surveillance des patients s'impose durant et après la perfusion. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, veuillez consulter la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Infections actives sévères, telles que tuberculose (TB), septicémie, infection à cytomégalovirus, listériose et infections opportunistes telles que la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). **EFFETS INDESIRABLES Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections (comme la rhinopharyngite, les infections des voies aériennes supérieures, la bronchite, la grippe et la sinusite), la céphalée, les nausées, la pyrexie, la toux et l'arthralgie. Des réactions liées à la perfusion (accompagnées de symptômes tels que dyspnée, bronchospasme, urticaire, rougeur, éruption cutanée, augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) ont également été rapportées chez des patients traités par vedolizumab. **Tableau répertoriant les effets indésirables** La liste suivante des effets indésirables est fondée sur l'expérience dans les essais cliniques et après commercialisation ; les réactions sont présentées par classes de systèmes d'organes. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont regroupés selon les catégories de fréquence suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 1. Effets indésirables Classe de systèmes d'organes Fréquence Effet(s) indésirable(s)** Infections et infestations Très fréquent Rhinopharyngite Fréquent Bronchite, Gastro-entérite, Infection des voies aériennes supérieures, Grippe, Sinusite, Pharyngite Peu fréquent Infection des voies aériennes, Candidose vulvovaginale, Candidose buccale, Zona Très rare Pneumonie Affections du système immunitaire Très rare Réaction anaphylactique, Choc anaphylactique Affections du système nerveux Très fréquent Céphalée Fréquent Paresthésie Affections oculaires Très rare Vision floue Affections vasculaires Fréquent Hypertension Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent Douleur oro-pharyngée, Congestion nasale, Toux Affections gastrointestinales Fréquent Abcès anal, Fissure anale, Nausée, Dyspepsie, Constipation, Distension abdominale, Flatulence, Hémorroïdes Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent Éruption cutanée, Prurit, Eczéma, Erythème, Sueurs nocturnes, Acné Peu fréquent Folliculite Affections musculosquelettiques et systémiques Très fréquent Arthralgie Fréquent Spasmes musculaires, Dorsalgie, Faiblesse musculaire, Fatigue, Douleurs aux extrémités Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent Pyrexie Peu fréquent Réaction au point de la perfusion (notamment : douleur et irritation au point de la perfusion), Réaction liée à la perfusion, Frissons, Sensation de froid **Description de certains effets indésirables Réactions liées à la perfusion** Dans les études contrôlées GEMINI 1 et 2, 4 % des patients traités par vedolizumab par voie intraveineuse et 3 % des patients traités par placebo ont présenté une réaction indésirable définie par l'investigateur comme étant une réaction liée à la perfusion. Aucun des effets rapportés comme une réaction liée à la perfusion n'est survenu à un taux supérieur à 1 %. La majorité des réactions liées à la perfusion ont été d'intensité légère à modérée et moins de 1 % ont conduit à l'arrêt du traitement ; elles se sont généralement résolues avec une intervention minimale, voire spontanément, après la perfusion. La plupart des réactions liées à la perfusion se sont produites au cours des 2 premières heures. Parmi les patients présentant des réactions liées à la perfusion, les réactions liées à la perfusion apparues au cours des 2 premières heures ont été plus fréquentes chez les patients traités par vedolizumab par voie intraveineuse que chez ceux ayant reçu le placebo. La plupart des réactions liées à la perfusion étaient non graves et se sont produites pendant la perfusion ou au cours de la première heure suivant la fin de la perfusion. Une réaction indésirable grave liée à la perfusion a été signalée chez un patient atteint de la maladie de Crohn au cours de la seconde perfusion (les symptômes rapportés ont été dyspnée, bronchospasme, urticaire, bouffées vasomotrices, éruptions cutanées et une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) et a été traitée par l'interruption de la perfusion et un traitement avec un antihistaminique et de l'hydrocortisone par voie intraveineuse. Chez les patients ayant reçu du vedolizumab par voie intraveineuse aux semaines 0 et 2 avant de recevoir le placebo, aucune augmentation du taux de réactions liées à la perfusion n'a été observée lors de la réadministration du vedolizumab par voie intraveineuse après une perte de réponse. **Infections** Dans les études contrôlées GEMINI 1 et 2 avec le vedolizumab par voie intraveineuse, le taux d'infections était de 0,85 par patientannée chez les patients traités par vedolizumab et de 0,70 par patientannée chez les patients ayant reçu le placebo. Les infections les plus fréquentes étaient rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, sinusite et infections de l'appareil urinaire. La plupart des patients ont continué à prendre vedolizumab une fois l'infection enragée. Dans les études contrôlées GEMINI 1 et 2 avec le vedolizumab par voie intraveineuse, le taux d'infections graves était de 0,07 par patientannée chez les patients traités par vedolizumab et de 0,06 par patientannée chez les patients ayant reçu le placebo. Aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée au cours du temps. Dans les études contrôlées et en ouvert chez les adultes traités par vedolizumab par voie intraveineuse, des infections graves ont été signalées dont, la tuberculose, la septicémie (certaines fatales), la septicémie à salmonelles, la méningite à listeria et la colite à cytomegalovirus. Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie intraveineuse, le taux d'infections chez les patients traités par vedolizumab ayant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² était plus élevé que celui observé chez les patients ayant un IMC inférieur à 30 kg/m². Dans les études cliniques avec le vedolizumab par voie intraveineuse, une incidence légèrement plus élevée d'infections graves a été rapportée chez les patients traités par vedolizumab ayant déjà reçu un antagoniste du TNF-α par rapport aux patients naïfs de traitement par antagoniste du TNF-α. **Tumeur maligne** Globalement, les résultats des essais cliniques ne suggèrent pas, à ce jour, de risque accru de tumeur maligne lors d'un traitement par vedolizumab ; cependant, le nombre de tumeurs malignes a été faible et l'exposition à long terme limitée. Les évaluations de la tolérance à long terme sont en cours. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou **Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments** 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu **France** public.ln.fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion en flacon (en verre de Type 1) de 20 mL pourvu d'un bouchon de caoutchouc et d'une bague de sertissage en aluminium protégés par une capsule en plastique. Chaque boîte contient 1 flacon. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Takeda Pharma A/S Delta Park 45 2665 Vallensbaek Strand Danemark **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/923/001 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2020 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Entyvio
vedolizumab

Takeda



AUROBINDO
Committed to healthier life!

Prix bleus Aurobindo

NOUVEAU

**DUTASTERIDE/
TAMSULOSINE HCL AB**

0,5 mg / 0,4 mg gélules

SOLIFENACINE AB

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés

PROSTATEX

0,5 mg capsules molles

RANOMAX[®]

400 microgrammes gélules
à libération prolongée

SILDENAFIL APOTEX[®]

50 mg comprimés pelliculés et 100 mg comprimés à croquer

TADALAFIL APOTEX

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

Prix bleus Apotex

APOTEX

innovating for
patient affordability

is now an Aurobindo Pharma Group Company